

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1928. — N° 1

Recherches de Biophysique comparée sur les Porphyrines Animales et sur la Porphyrie Sulfonaliqque

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 1928

PAR

Marinette POZZO DI BORGO

née à Philippeville (Constantine) le 15 Octobre 1904

MEMBRES DU JURY :

MM. PORTÈS, Professeur de physique médicale.....	Président.
HÉRAIL Professeur de matière médicale.....	} Juges.
HERMANN, Agrégé (physiologie).....	

1928

Imprimerie "La Typo-Litho"
ALGER

Recherches de Biophysique comparée

sur

les Porphyrines Animales

et sur la Porphyrie Sulfonaliqne



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549015_0021

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1928. — N° 1

Recherches de Biophysique comparée sur les Porphyrines Animales et sur la Porphyrie Sulfonaliqque

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 1928

PAR

Marinette POZZO DI BORGO

née à Philippeville (Constantine) le 15 Octobre 1904

MEMBRES DU JURY :

MM. PORTES, Professeur de physique médicale.....	Président.
HÉRAIL Professeur de matière médicale.....	} Juges.
HERMANN, Agrégé (physiologie).....	

1928

Imprimerie "La Typo-Litho"
ALGER

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN.....	MM. ARDIN-DELTEIL (☼, I. ☼).
DOYEN HONORAIRE.....	HERAIL (☼, I. ☼).
ASSESEUR.....	POUJOL (I. ☼).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. ARDIN-DELTEIL (☼, I. ☼).
Clinique ophtalmologique.....	CANGE (☼, A. ☼).
Clinique médicale infantile.....	GILLOT (I. ☼).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (☼, ☼, A. ☼).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (☼, A. ☼, ☼).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge.....	LAFFONT (☼, ☼, A. ☼).
Clinique chirurgicale infantile et d'or- thopédie.....	LOMBARD (☼, I. ☼).
Histologie et Embryologie.....	WEBER (☼, ☼, I. ☼).
Anatomie pathologique.....	POUJOL (I. ☼).
Chimie biologique et toxicologie.....	MAILLARD (☼, I. ☼).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	CHASSEVANT (O. ☼, O. ☼, I. ☼).
Physiologie.....	TOURNADE (O. ☼, ☼, I. ☼).
Pharmacie.....	MUSSO (I. ☼).
Chimie minérale et organique.....	GUILLEMARD (☼, I. ☼).
Médecine légale.....	GIRAUD (☼, A. ☼, ☼).
Anatomie.....	LEBLANC (☼, ☼, I. ☼).
Microbiologie et parasitologie.....	PINOY (☼, I. ☼).
Physique médicale.....	PORTES (☼, ☼, I. ☼).
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire.....	CABANES (☼, ☼, I. ☼).
Botanique et matière médicale.....	SENEVET (☼).
Pathologie générale et pathologie médicale	AUBRY (☼, A. ☼, ☼).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. MALOSSE Théod. (I. ☼, ☼).	MM. ROUVIER (☼, I. ☼).
TRABUT (O. ☼, I. ☼, O. ☼).	HERAIL (☼, I. ☼).
ARGAUD (☼, I. ☼).	SOULIE (☼, I. ☼).
VINCENT (☼, I. ☼).	

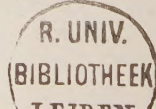
CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages- femmes.....	MM. FUSTER (☼, ☼, I. ☼).
Cours de clinique d'oto-rhino-laryngologie	H. ABOULKER (☼, ☼).

AGRÉGÉS

Chirurgie.....	{ MM. DUBOUCHER.
	{ FERRARI (I. ☼).
Médecine.....	{ POROT (A. ☼).
	{ N...
Physiologie.....	{ HERMANN (☼).
Histoire naturelle pharmaceutique.....	{ N...
Anatomie.....	{ RIBET (☼).
Chimie médicale.....	{ WUNSCHENDORFF. (I. ☼).
Obstétrique.....	{ HOUEL (☼, ☼).
Histologie.....	{ COURRIER (☼).

*NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni im-
pro-
bation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs.*



A MES GRANDS PARENTS

A MA MERE, A MON PERE

Faible témoignage de ma fervente affection et de ma profonde reconnaissance.

A MES FRERES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A LA MEMOIRE
du Docteur H. MALOSSE

Chargé de cours à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie d'Alger.

*Qui nous a toujours témoigné
tant d'affectueuse sollicitude.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Docteur F. PORTES

Professeur de Physique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur.
Décoré de la Croix de Guerre

Il n'a cessé au cours de nos études de nous témoigner la plus attentive bienveillance et nous a toujours aidé de ses conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage sincère de notre reconnaissance.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur J. HÉRAIL

Doyen honoraire de la Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie d'Alger
Professeur de Matière médicale et de Thérapeutique
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous n'oublierons jamais ses magistrales leçons de Matière médicale. Nous gardons au Maître une affectueuse gratitude et une admiration profonde.

Monsieur le Docteur HERMANN

Agrégé de Physiologie
Décoré de la Croix de Guerre

Il nous a reçue dans son laboratoire avec la plus grande affabilité, nous faisant bénéficier de sa grande expérience physiologique et de sa vaste érudition.

A MES MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

A MES CAMARADES D'ETUDES

MEIS ET AMICIS

Je dédie cette Thèse.

AVANT PROPOS

Nous voudrions pouvoir remercier, en tête de ce travail, tous les Maîtres de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger dont nous avons suivi les enseignements avec le plus grand intérêt et qui nous ont toujours témoigné la plus haute bienveillance pendant le cours de nos études.

Nous sommes très heureuse de voir siéger à notre thèse inaugurale M. le Professeur HÉRAIL, Doyen de notre Faculté qui nous apporte aujourd'hui un nouveau témoignage de son affectueuse sollicitude. De nombreuses générations ont été formées à son Ecole et son nom est pour tous ses élèves synonyme de Science et de Bonté.

L'idée première de ce travail revient à notre Maître, M. le Professeur PORTES. Nous nous faisons un devoir particulièrement agréable de lui adresser l'hommage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement. Il nous accueillit dans son Laboratoire avec la haute bienveillance et le sourire plein de cordialité que tous lui connaissent, et ne cessa de nous prodiguer au cours de nos recherches ses avis éclairés. Nous n'oublierons jamais que c'est à lui que nous devons d'avoir pu mener à bien cette thèse.

Nous associons à ce sentiment de reconnaissance M. le Docteur HERMANN, agrégé de Physiologie. C'est grâce à sa compétence et à son incomparable habileté que nous avons pu réaliser certaines recherches expérimentales particulièrement délicates. Il a mis très obligeamment sa bibliothèque à notre disposition et nous a aidée de ses précieux conseils au cours de l'élaboration de ce travail. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre vive gratitude.

Nos remerciements vont aussi à M. le Docteur COURRIER, agrégé d'Histologie, qui a bien voulu se charger des recherches histologiques, complément nécessaire de notre expérimentation. Qu'il trouve ici l'expression sincère de nos remerciements.

Nous n'aurions garde d'oublier l'aide précieuse apportée par nos camarades et amis, les Docteurs L. MAIRE, E. CATTOIR, et BONOMO, non plus que celle de M. GANTOIS qui a bien voulu traduire pour nous les articles allemands que nous avons cités. Qu'ils reçoivent ici nos remerciements et l'expression de notre profonde sympathie.

INTRODUCTION

Un petit nombre de faits épars, plus curieux que significatifs, difficilement explicables, mais rapprochés cependant par l'étroite parenté physico-chimique des pigments caractéristiques qui les faisait découvrir, tel fut le premier aspect du problème des Porphyrines.

En 1844, MULDER et VAN GOUDOEVER obtiennent à partir de l'Hématine un composé privé de fer, que HOPPE-SEYLER caractérise au point de vue optique et dénomme Hématoporphyrine du grec [$\alpha:\mu\alpha$ sang] [$\piορφυρα$ pourpre] à cause de la couleur de ses solutions.

En 1887, MAC MUNN montre la large répartition, chez les Invertébrés, de pigments dont les caractères spectrochimiques rappellent ceux de l'Hématoporphyrine. Ce sont des faits curieux, sans lien physiologique, qui n'intéressent qu'un petit nombre de chercheurs.

A la même époque (1886-1888) BAUMANN, de Fribourg, prépare le Sulfonal, étudie avec KAST l'action du nouveau médicament et réalise de nombreuses expériences sur l'homme et les animaux. RABBAS (de Marbourg) l'utilise dans l'aliénation mentale; après lui CRAMER, LANGAARD, RABOW, UMPFENBACH et FRANZ, de Breslau, en confirment les effets hypnotiques.

Le médicament est prescrit en Europe, aux Etats-Unis; on le donne *larga manu*, les cas d'intoxication

sont nombreux et on note parmi les symptômes, l'apparition dans les urines d'un pigment rouge, à spectre caractéristique, qu'on identifie à tort avec l'Hématoporphyrine obtenue chimiquement *in vitro* par l'action d'un acide fort sur l'Hémoglobine.

Cette identification abusive de pigments très voisins observés *in vivo* dans des circonstances variables, avec le pigment obtenu par voie chimique persiste longtemps. Mais les perfectionnements des techniques physico-chimiques, en facilitant la découverte, l'extraction, la caractérisation et le dosage de ces différents composés, dont la parenté nucléaire est évidente, ont permis d'en réaliser une séparation effective et de définir ces deux termes autrefois confondus: Hématoporphyriné chimique et Hématoporphyrines naturelles.

On dit aujourd'hui Porphyrines artificielles et Porphyrines naturelles.

On peut affirmer cependant que les recherches sur le terrain biologique n'auraient pas pris un essor aussi rapide si ces pigments n'avaient présenté à un très haut degré le phénomène de la fluorescence qui peut être déclenchée (comme l'ont montré dès 1911 Ch. DHÉRE et S. SOBOLEWSKY), par des radiations exclusivement ultra-violettes.

La découverte et l'utilisation consécutive des écrans de WOOD, sélecteurs de radiations ultra-violettes, excitants remarquables des fluorescences indicatrices, bien que non spécifiques, des Porphyrines, ont permis, ainsi que l'ont montré E. DERRIEN et L. PECH, de réaliser une « prospection » méthodique des tissus animaux.

Il suffit pour mesurer le chemin parcouru dans ces dernières années, de comparer deux documents clas-

siques: l'article « Hématoporphyrine » du Dictionnaire de Physiologie de Ch. RICHET (1902) et le chapitre: « Pigments tétrapyrroliques » de l'excellent ouvrage de J. VERNE: Les Pigments dans l'organisme animal (1925).

Cette comparaison montre en outre que certains des faits épars ont été groupés. Une interprétation a pu être proposée dans quelques cas, et l'histoire naturelle des Porphyrines prend corps, tandis que s'ouvre un nouveau chapitre de Physiopathologie générale dont l'importance découle des recherches patientes et méthodiques inaugurées et développées en France par E. DERRIEN et ses élèves.

Les découvertes récentes sur les Cytochromes (D. KEILIN, 1927) permettent de préciser la question. L'œuvre est bien commencée mais si certains aspects du grand problème biologique des Porphyrines constituent pour le chercheur un stimulant puissant, la période des généralisations, des larges aperçus paraît encore lointaine.

Nous nous sommes efforcée, au cours de ce travail, d'apporter une modeste contribution à l'étude entreprise aujourd'hui de différents côtés, et à laquelle sont associés les noms de E. DERRIEN, Ch. DHÉRE, H. FISCHER, J. TURCHINI, M. LISBONNE, J. VERNE et leurs élèves, préoccupée d'une seule chose: observer attentivement pour décrire avec minutie, laissant à d'autres plus heureux, le soin d'interpréter.

Nous nous sommes proposée dans ce travail:

1° de montrer l'aspect actuel de la question des Porphyrines animales en indiquant, dans la mesure de nos

connaissances, la répartition et le rôle biologiques de ces pigments;

2° d'apporter quelques faits nouveaux à l'importante question de la Porphyrie sulfonali que nous avons essayé de déclencher comparativement chez quelques vertébrés (Homeothermes et Pécilothermes).

Avant d'entreprendre l'exposé de ces problèmes, il nous paraît nécessaire de définir quelques termes que nous utiliserons au cours de notre travail. Il semble que les Porphyrines apparaissent dans des cas bien déterminés, chez des organismes prédisposés à ces manifestations. La sensibilité variable des individus (hommes et femmes) au sulfonal avait déjà fait penser à l'inégale répartition de l'action porphyrinogénique. Les observations recueillies en physiologie générale confirment cette manière de voir.

On appelle « *Porphyrisme* » la prédisposition, la tendance constitutionnelle qui justifie la présence ou conditionne la formation de Porphyrine dans certains cas précis.

On désigne par « *Porphyrie* » l'état dans lequel se trouve un organisme montrant au cours de métabolismes normaux ou accidentels des Porphyrines révélatrices d'une modalité biologique, physiologique, ou pathologique encore mal définie. Les termes Porphyrinémie, Porphyrinurie s'expliquent d'eux-mêmes. Un exemple illustre cette définition: Les oiseaux de nuit présentent un état de Porphyrisme et même un

état de Porphyrie qui, pour E. DERRIEN expliquerait leur éthologie. Le métabolisme pigmentaire de ces animaux obéit donc à des règles particulières que les recherches en cours ont pour but de déterminer.

Etablir la structure de toutes ces porphyrines offre un grand intérêt. Non seulement parce que c'est pénétrer, aussi avant que nous le pouvons, dans la connaissance intime d'importants principes naturels, mais encore parce que c'est le meilleur moyen dont nous disposons pour comprendre la genèse et la filiation à travers les espèces vivantes de ces composés polypyrroliques, qui prennent une place de plus en plus marquée en biologie et comptent parmi eux pigment foliaire et pigment sanguin, sans lesquels la vie, telle du moins qu'elle se manifeste sur notre globe, ne serait point.

M. JAVILLIER.

CHAPITRE PREMIER

Etude générale des Porphyrines animales

Une définition classique des Porphyrines a été donnée par E. DERRIEN (1).

On appelle « Porphyrines » des pigments contenant dans leur molécule quatre noyaux de pyrrol (*pigments tétrapyrroliques*) dérivant par perte du fer du pigment ferrugineux de l'Hémoglobine, ou par perte du magnésium du pigment magnésien de la Chlorophylle et présentant des colorations pourpres et des spectres d'absorption voisins (2).

Il semble bien qu'il faille compléter d'après E. DERRIEN lui-même et M. LISBONNE: « ces pigments peuvent

(1) E. DERRIEN. — Chimie biologique médicale. Guide pour les manipulations, pp. 248 à 250.

(2) « Ce squelette tétrapyrrolique persiste aussi dans
« des pigments dérivés de l'Hématine, qui ne sont plus
« des Porphyrines mais qui sont de la même famille
« biochimique tels que les pigments biliaires et l'Uro-
« biline. »

être également obtenus par synthèse microbienne intestinale (*B. subtilis*, *B. fluorescens*, *B. coli*), (à partir de l'asparagine et de la glycérine), en milieu chimiquement défini, sans intervention de pigment sanguin ou foliaire.

Cette définition montre les trois origines des Porphyrines: monde végétal, monde animal, activité microbienne.

La complexité du problème physico-chimique tient ainsi à la présence du groupement des quatre noyaux pyrroliques, aux propriétés fluorescentes et, partant, photodynamiques que présentent ces composés, à la grande dissémination dans le monde vivant de ces nombreux pigments qui diffèrent toutefois dans les détails de la « superstructure ». Le problème biochimique n'en est pas moins aussi complexe.

Longtemps négligée, la Biologie des Porphyrines naturelles suscite aujourd'hui de nombreuses recherches encouragées à juste titre par les aperçus nouveaux qu'elle suggère.

*
**

Cette complexité physico-chimique et cette importance biologique ne sont apparues que récemment, comme le montre l'étude historique de la question.

On a pendant longtemps rangé sous la rubrique: « Hématoporphyrine » un certain nombre de pigments dont la parenté nucléaire est certaine, mais que nous séparons nettement aujourd'hui. Il n'y a pas, en effet, comme on l'a longtemps pensé, un composé unique

exceptionnellement présent chez quelques animaux. L'Hématoporphyrine obtenue *in vitro* dès 1844 en enlevant le fer de l'Hématine par l'action d'un acide fort, a perdu le privilège de son exclusivité mais conserve cependant une place importante. C'est en la préparant et en l'étudiant qu'on se familiarise avec tous les autres pigments observés *in vivo* à l'état physiologique dans les tissus animaux, dont ils traduisent une réaction particulière ou représentent les produits caractéristiques d'un métabolisme anormal.

Leur présence peut révéler aussi une activité microbienne se manifestant dans des conditions bien déterminées de milieu.

Ces différents points de vue limités à la série animale nous permettent déjà de remplacer la dénomination univoque d'Hématoporphyrine par une classification en :

a) *Porphyrines artificielles* dont l'Hématoporphyrine est la mieux et la plus anciennement étudiée;

b) *Porphyrines naturelles* dont la connaissance s'avère chaque jour plus parfaite.

Le tableau ci après nous montre, avec leurs formules brutes, les composés les mieux connus de ces deux groupes de pigments.

Porphyrines Animales

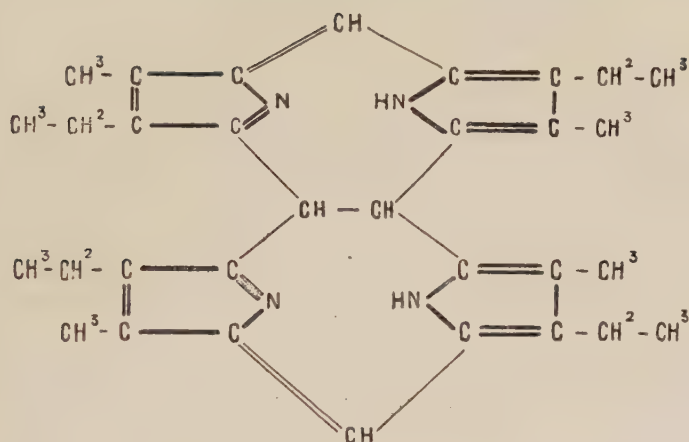
Porphyrines artificielles (obtenues par voie chimique)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Hématoporphyrine } C^{34} H^{38} N^4 O^6 \\ \text{(NENCKI-WILLSTAETER)} \\ \text{Mésoporphyrine } C^{34} H^{38} N^4 O^4 \\ \text{Ætioporphyrine } C^{32} H^{38} N^4 \\ \text{(absence d'O.)} \end{array} \right.$
Porphyrines naturelles existant : a) à l'état libre b) en combinaisons métalliques c) ou formées par actions toxiques (sulfonal etc.)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) Protoporphyrine } C^{34} H^{34} N^4 O^4 \\ \text{b) } \left\{ \begin{array}{l} \text{Coproporphyrine } C^{36} H^{38} N^4 O^8 \\ \text{Uroporphyrine } C^{40} H^{38} N^4 O^{16} \end{array} \right. \\ \quad + Cu \\ \quad \text{Turacine} \end{array} \right.$

En examinant cette classification, il apparaît que l'Ætioporphyrine est dépourvue d'oxygène; elle est aussi remarquable par son aspect structural et par ce fait que WILLSTAETTER (1912) a pu la préparer en partant de l'Hémoglobine ou de la Chlorophylle.

C'était la première liaison incontestable entre les deux règnes, le fait caractéristique démontrant la parenté nucléaire des groupes pigmentaires foliaire et sanguin.

Depuis, elle a été préparée synthétiquement par H. FISCHER et J. KLARER qui ont obtenu un produit

Ætioporphyrine



en tous points analogue au complexe pyrrolique que WILLSTAETTER considérait comme le «squelette de toutes les Porphyrines.»

*
**

Les deux tableaux que nous donnons et qui sont empruntés à W. M. BAYLISS et à M. JAVILLIER montrent bien la filiation qui conduit en passant par les Porphyrines de la Chlorophylle et de l'Hémochromogène à l'Ætioporphyrine.

DE LA CHLOROPHYLLE A L'ÆTIOPORPHYRINE
PAR LES PORPHYRINES VÉGÉTALES

Chlorophylle a

(acide)

(alkali)

Magnésium + Phaeophytine a
(act. alkali)

Phytol + Chlorophylline Mg
(act. alkali à 200°)

Phytochlorine + Phytol

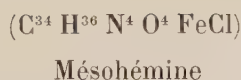
Phyllines
(act. acide)

Porphyrones + Mg

Ætioporphyrine
 $C^{32} H^{38} N^2$

DE L'HEMATINE A L'ÆTIOPORPHYRINE

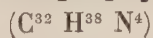
PAR L'HEMATOPORPHYRINE



Hématoporphyrine



Ætioporphyrine



On l'obtient encore à partir de la Coproporphyrine et de la Protoporphyrine citées dans le premier tableau par décarboxylation secondaire.

Il s'agit donc bien d'une Porphyrine artificielle.

Les recherches de H. FISCHER et de ses élèves ont porté ces dernières années sur la préparation de composés voisins, comme l'iso-ætioporphyrine et des complexes de fer (iso-ætiohémine), de cuivre et de magnésium.

Les caractères spectroscopiques de ce Pyrrol fondamental (spectres d'absorption et de fluorescence, ont été étudiés par E. BOIS (1926), dans différents solvants et nous reproduisons page 34 quelques-unes des mesures effectuées par cet auteur qui permettent de situer l'Ætioporphyrine par rapport aux autres composés voisins.

La place de l'Ætioporphyrine, pigment artificiel, réalisant la liaison entre les deux règnes, animal et végétal, est prépondérante. La connaissance des relations et des propriétés physico-chimiques de ce pigment présente pour la philosophie scientifique un intérêt majeur qui n'a d'égal que celui suscité par la découverte des Cytochromes de KEILIN.

L'Ætioporphyrine rend également possible l'établissement d'une relation évidente entre trois autres Porphyrines: une Porphyrine artificielle dérivée de l'Hémoglobine: la Mésoporphyrine, et deux Porphyrines naturelles vraisemblablement reliées entre elles au cours du métabolisme: la Coproporphyrine et l'Uroporphyrine.

Il suffit d'examiner les tableaux précédents pour se rendre compte de la place occupée par ces divers pigments et des relations qui les unissent.

Si nous nous sommes efforcée de multiplier les schémas au cours de notre exposé, c'est à cause de la difficulté que présente l'étude successive de ces Porphyrines, les unes naturelles, les autres artificielles.

La connaissance de chacune d'elles est indispensable et la préparation, dans les laboratoires, de pigments artificiels, n'a pas seulement un intérêt théorique : c'est une étape nécessaire pour la compréhension des activités biologiques.

Nous avons une tendance à procéder analytiquement et à considérer les pigments naturels : Hémoglobine et Chlorophylle comme étant les points de départ de dérivés dont le rôle physiologique ne nous paraît pas toujours évident. S'affranchir de cette conception semble profitable; mieux vaudrait aborder dans le sens synthétique le problème des pigments physiologiques.

L'élaboration des Porphyrines par les microbes et le rôle primordial des Cytochromes sont deux arguments fondamentaux en faveur de cette manière de voir.

Les Porphyrines naturelles

Les Porphyrines naturelles, ont été à la suite de recherches de O. SCHUMM, H. FISCHER, A. PAPPENDIECK, E. DERRIEN, réparties en trois groupes principaux :

- I. COPROPORPHYRINE.
- II. UROPORPHYRINE.
- III. PROTOPORPHYRINE (Ooporphyrine -- Porphyrine de KAMMERER).

Les Porphyrines du 3^e groupe sont solubles dans le chloroforme, ce qui permet de les distinguer des pigments des deux premiers groupes.

L'Ooporphyrine, la Protoporphyrine, la Porphyrine découverte par E. DERRIEN et J. TURCHINI dans les glandes de HARDER de divers rongeurs sont toutes chloroformo-solubles et pourraient peut être se ramener à un seul individu chimique (E. DERRIEN).

Coproporphyrine et Uroporphyrine se rencontrent parfois chez l'homme ou chez l'animal à l'état physiologique.

H. FISCHER signale la Coproporphyrine dans les urines de personnes soumises à un régime mixte ou à l'alimentation carnée. Elle existerait normalement dans le méconium, la bile, les fèces; elle a été signalée encore dans la chair de pigeon, dans certains laits. S'agit-il dans tous ces cas d'un même individu chimique?

La Coproporphyrine apparaît dans les urines surtout après intoxication par le sulfonal, le trional et le plomb, accompagnée d'*Uroporphyrine*. Cette co-existence des deux pigments dans ces urines pathologiques est un fait bien constaté. On peut d'ailleurs réaliser leur séparation par l'action de l'acide acétique à chaud: la Coproporphyrine donne un précipité cristallin, tandis que l'Uroporphyrine reste en solution.

Le passage de la Coproporphyrine à l'Uroporphyrine fait l'objet de recherches en cours, justifiées par l'identité des produits d'oxydation et de réduction qu'elles donnent toutes deux.

On a donc une tendance légitime à rapprocher ces deux composés dont la dépendance fait l'objet d'hypothèses chimiques et biologiques concordantes.

La Protoporphyrine occupe une place spéciale: elle serait, d'après les recherches de H. FISCHER et J. HILGER, un produit intermédiaire entre les pigments sanguins et les pigments biliaires. On a pu croire qu'elle traduisait une activité exclusivement physiologique.

E. DERRIEN l'a mise en évidence dans les coquilles d'œufs d'oiseaux; d'autres auteurs: LIEBERMANN-LIEBER, H. FISCHER, KÖGL, KRUKENBERG, PAPENDIECK l'ont préparée à partir de ces mêmes coquilles. D'où le nom d'Ooporphyrine qui lui est donné.

On l'a trouvée aussi chez les plantes et dans la glande de HARDER du rat où nous l'avons maintes fois observée, ainsi que nous l'indiquons dans un chapitre suivant.

« Elle est produite par le bacille « Synergismus »
« dans les cultures de bouillon sang et se rencontre
« dans les putréfactions de sang. On la désigne alors
« sous le nom de Porphyrine de KAMMERER. »

Nous avons donné la formule brute de cette Porphyrine naturelle, qu'on comparera avec celle de l'Hématoporphyrine, dont elle dérive chimiquement par élimination de deux molécules d'eau. C'est encore un exemple de la liaison entre un composé artificiel et un composé naturel.

Ce rapprochement complète le cycle des relations que nous avons établies entre ces pigments.

L'étude des différents tableaux que nous avons reproduits ou composés nous-même peut se résumer de la façon suivante: il y a dans le monde animal et végétal deux groupes essentiels de pigments tétrapyrroliques, l'Hémoglobine (+ Fe), la Chlorophylle (+ Mg).

Le passage de ces pigments aux Porphyrines se réalise par la perte du métal appartenant au groupement prosthétique.

L'Ætioporphyrine sert de liaison; par elle on passe à d'autres Porphyrines, témoins habituels des métabolismes naturels (Uroporphyrine, Coproporphyrine); par un composé voisin de l'Ætioporphyrine: l'Hématoporphyrine on passe à la Protoporphyrine.

(1) H. FISCHER a émis l'hypothèse de l'existence de plusieurs Coproporphyrines. H. FISCHER et H. ANDERSAG ont obtenu synthétiquement une Coproporphyrine.

Nous donnons d'après E. Bois les positions axiales des premières bandes caractéristiques de ces divers composés telles qu'elles apparaissent dans des solvants donnés: Pyridine, $\text{NH}^4 \text{OH N}$, HCl 2N .

Position axiale des premières bandes des principales Porphyrines animales dans la Pyridine.

Dilution 1: 20.000. E = 20 mm.

	I	II	III	IV	V	VI
Protoporphyrine...	6325	6057	5853	5760	5427	5069
Coproporphyrine...	6239	5977	5790	5699	5337	4997
<i>Hématoporphyrine..</i>	6239	5977	5790	5699	5340	5008
<i>Ætioporphyrine....</i>	6219	5958	5776	5685	5330	4990

Les mêmes Porphyrines in HCL 2N

1 : 250.000 E = 150 mm.

	I	II	III
Protoporphyrine...	5967	5752	5548
Coproporphyrine...	5920	5722	5505
<i>Hématoporphyrine..</i>	5929	5730	5508
<i>Ætioporphyrine....</i>	5894	5692	5484

L'examen de ce tableau montre le décalage vers le rouge des raies d'absorption de la Protoporphyrine ainsi que les différences existant entre la position des bandes V et VI observées dans des solutions de Coproporphyrine et d'Hématoporphyrine.

Dans l'ammoniaque NH_4OH N l'Hématoporphyrine et la Coproporphyrine à la dilution de 1:20.000 E = 50 mm. montrent les bandes d'absorption ci-dessous.

	I	II	III	IV	V
Coproporphyrine.....		6067	5657	5580	5377
	6158	6067			
Hématoporphyrine.....	6219	5685	5417		
	6219				(1)
		*			
		**			

Il est nécessaire de montrer comment ces pigments tétrapyrroliques qui apparaissent avec l'impressionnante précision de composés témoins d'activités cellulaires physiologiques ou de modifications pathologiques survenant au cours d'une intoxication par exemple, peuvent prendre le caractère de constituants irréguliers.

Cette importante découverte due à E. DERRIEN et M. LISBONNE suggère l'idée d'une alternance dans la production de pigments, alternance dépendant d'une activité microbienne intercurrente qui prend un caractère accidentel.

Si ce mécanisme nous fait mieux connaître le mode de formation des porphyrines, il doit aussi nous inciter à la prudence dans l'appréciation de leur nature comme nous le verrons dans un autre chapitre.

D'après E. BOIS. Recherches spectrochimiques sur quelques porphyrines animales. *Thèse Doctorat ès-sciences. Fribourg (Suisse)*. Imprimerie Fagnière Frères, pp. 40 et 41 de l'atlas.

SYNTHESE DES PORPHYRINES (1)

par les microbes.

B. Subtilis

B. Fluorescens

B. Coli

cultivés

sur

Asparagine - Glycérine

Porphyrine

Coproporphyrine

Uroporphyrine

(1) Ces expériences permettent de placer ces Porphyrines dans le cadre des *Constituants irréguliers*: la quantité de pigment ainsi formée ne pouvant être régularisée par les conditions d'alimentation, d'âge, de genre de vie, etc. mais influencée seulement par les fluctuations de la flore microbienne intestinale.

Le Cytochrome

Cette étude schématique des Porphyrines doit être complétée par l'exposé de conceptions nouvelles sur la genèse de ces pigments, conceptions qui nous sont suggérées par les recherches originales de D. KEILIN (Cambridge 1925-1927).

Les Porphyrines proviendraient « d'un pigment respiratoire intracellulaire commun aux bactéries, aux levures, aux plantes supérieures et aux animaux. » Ce pigment, D. KEILIN l'a appelé le Cytochrome.

Le Cytochrome peut exister oxydé ou réduit. Le Cytochrome réduit possède un spectre d'absorption caractéristique, dont les bandes occupent des positions à peu près invariables quels que soient les organismes étudiés. « Dans les muscles du Cobaye par exemple elles sont en $\mu\mu$: a) 604,5; b) 566,2; c) 550; d) 520,5. La bande d est composée de trois bandes secondaires: x y z. »

Après oxydation le spectre ne montre que deux bandes difficilement réparables: l'une étroite et faible en $\mu\mu$: a) 566,5, l'autre large et forte: b) 528,7.

On observe nettement les deux aspects qui traduisent l'oxydation ou la réduction du Cytochrome en examinant une suspension de levure fraîche de boulangerie dans une solution de phosphate (de pH = 7,3). On peut réaliser les mêmes observations dans de meil-

leures conditions physiologiques sur un insecte vivant: *Galleria mellonella* (Teigne de ruche). Après avoir débarrassé le thorax de ses écailles on fait un examen microspectroscopique qui montre les différences d'état (oxydation-réduction) du Cytochrome en fonction de l'activité respiratoire de l'animal.

Une constatation analogue peut être faite dans les muscles des Vertébrés en comparant le spectre d'absorption « des muscles hachés et bien exposés à l'air avec les muscles examinés entre deux lames. » A ce sujet D. KEILIN fait les remarques suivantes: « l'observation du Cytochrome en présence d'Hémoglobine est facilitée par le fait que le spectre d'absorption du Cytochrome est surtout visible à l'état réduit tandis que celui de l'Hémoglobine diluée est surtout intense à l'état oxydé. »

Chez les Vertébrés, l'étude des muscles montre que ceux-ci renferment à la fois le Cytochrome (a, b, c) l'Hémoglobine de la circulation et l'Hémoglobine musculaire (Myochrome de MÖRNER, Myoglobine de GÜNTHER différant très peu de l'Hémoglobine). Cf D. KEILIN 1927, p. 339). Elle révèle aussi de l'Hématine ordinaire libre et un peu d'Hémochromogène.

Le Cytochrome est composé de trois substances indépendantes (a, b, c) rappelant au point de vue spectroscopique les Hémochromogènes dont elles se différencient par les caractères suivants:

a) Le Cyanure de Potassium arrête l'oxydation du Cytochrome tandis qu'il n'a pas d'action sur les Hémochromogènes;

b) L'Oxyde de Carbone n'entre pas en combinaison avec le Cytochrome et se fixe sur les Hémochromogènes.

En dehors de ces différences, il existe entre les deux pigments une relation étroite qui est mise en évidence par la transformation d'Hémochromogènes ordinaires (de nicotine, de pyridine et de globine traités par le ferrieyanure de potassium et l'hyposulfite de sodium) en composés dont le spectre d'absorption ressemble singulièrement à celui du Cytochrome.

Le Cytochrome naturel pourrait donc dériver d'un « hémochromogène intra-cellulaire ayant subi les actions oxydantes et réductrices caractéristiques de l'activité vitale. » Ces oxydations et réductions successives agissent ainsi directement sur le groupement pyrrolique de l'Hématine en le modifiant profondément.

Les Porphyrines des trois composés du Cytochrome diffèrent chimiquement de la Porphyrine de l'Hématine libre. Quant à la structure des trois composés deux hypothèses peuvent être proposées.

1° Chacun d'eux a une Porphyrine distincte à sa base, liée au fer et au même composé azoté.

2° Deux Porphyrines seulement sont à la base du Cytochrome: l'une forme le noyau du composé *a*; l'autre constitue le noyau des composés *b* et *c*. La différence entre ces deux composés résiderait dans leur dispersion moléculaire: le composé *c* étant en solution naturelle tandis que le composé *b* est en solution colloïdale (Cf D. KEILIN 1926).

Ces importantes recherches de D. KEILIN justifient les conceptions de E. DERRIEN.

a) Rattachement des Porphyrines au métabolisme normal des Cytochromes;

b) « Ubiquité des pigments tétrapyrroliques (sources ou aboutissant de Porphyrines) chez les êtres vivants aérobies: « Cytochromes » puis au cours de l'évolution, pigments surajoutés ou remplaçants, à localisations spéciales: chlorophylles, histoglobines, myochromes, hémoglobines, etc... » Ces théories éclairent d'un jour nouveau le problème si complexe de l'origine et de l'évolution des pigments naturels; mais il n'est pas encore possible d'expliquer comment la cellule vivante élabore ces composés tétrapyrroliques. Elle peut réaliser cette synthèse à partir de substances diverses créant de toute pièce (bactéries, levures) ou utilisant, s'ils lui sont fournis (par désagrégation de la Chlorophylle, hypothèse de J. VERNE), les produits pyrroliques nécessaires à l'édification des ensembles moléculaires pigmentaires.

Les actions physico-chimiques qui conduisent de l'Hémoglobine aux Porphyrines, à la Bilirubine, et à l'Urobiline, comme celles qui mènent de la Chlorophylle aux Porphyrines et à l'Ætioporphyrine, nous paraissent singulièrement compliquées. L'incertitude qui règne encore dans la détermination des schémas représentatifs des groupements moléculaires contribue à rendre le problème très difficile. Ce qui se réalise malaisément *in vitro*, s'obtient cependant *in vivo* avec une rapidité étonnante. La cellule vivante ainsi

que le rappelle excellemment M. JAVILLIER procède avec des méthodes et des réactions simples qu'elle réalise à l'aide de moyens qui ne sont pas encore dans les techniques de laboratoire. Les recherches récentes de D. KEILIN sur les Cytochromes, la large répartition de ces composés chez tous les êtres vivants, nous font faire un pas de plus dans la découverte des mécanismes intimes fondamentaux caractéristiques de l'activité vitale.

CHAPITRE II

L'Hématoporphyrine

La plus anciennement étudiée des Porphyrines artificielles, est l'Hématoporphyrine. Dépossédée aujourd'hui de son rôle de premier plan, elle n'en reste pas moins la mieux connue classiquement (1). Elle a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, on la prépare avec des techniques délicates, mais précises. Il semble bien qu'on doive d'abord se familiariser avec ses propriétés avant d'aborder la question plus complexe des Porphyrines animales. Nous en avons fait une étude détaillée au triple point de vue de la fluorescence, des apparences spectroscopiques et des actions photodynamiques. Décrire les caractères de ce pigment bien défini, les méthodes permettant de le mettre en évidence, c'est réaliser une introduction à l'étude des Porphyrines naturelles animales, avec lesquelles l'Hématoporphyrine a une parenté physico-chimique étroite ainsi que le montre le simple examen des formules de constitution. Nous donnons ci après un schéma montrant le passage de l'Oxyhémoglobine à l'Hématoporphyrine.

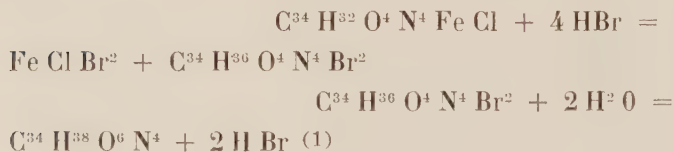
(1) In *Pathologie und Pathologische Anatomie des Menschen und der Tiere*. O. Lubarsch un R. Ostertag, 1922. Mémoires de Hans GUNTHER. « Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie. »

Oxyhémoglobine

Globine	Hématine
(<i>matière protéique</i>)	(pigment ferrugineux)
	Fer · Hématoporphyrine
	(<i>matière colorante</i>)
	(<i>non ferrugineuse</i>)

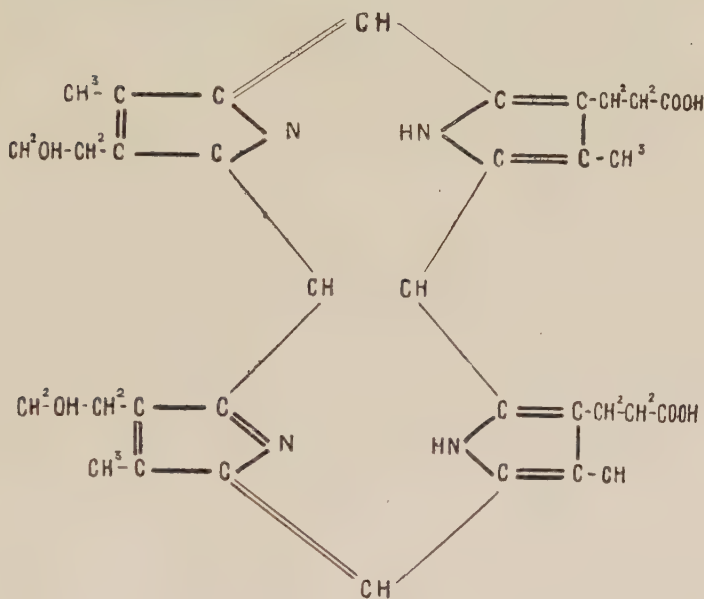
Désintégration de l'Oxyhémoglobine *in vitro*.

On prépare habituellement l'Hématoporphyrine par les deux méthodes classiques de WILLSTAETTER ou de NENCKI et ZALESKI. L'Héminé combinée artificiellement au Chlore donne l'Hémine qu'on obtient très facilement à l'état cristallisé. L'action sur l'Hémine de l'acide acétique glacial saturé à froid d'acide bromhydrique arrache le fer de la molécule et donne l'Hématoporphyrine. KUSTER exprime les réactions dans les formules suivantes:

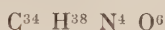


(1) La formule de l'Hémine adoptée par KÜSTER comporte comme celle plus récente de H. FISCHER 34 atomes de Carbone. WILLSTAETTER en admet seulement 33. Les aspects stéréochimiques de ces trois formules montrent des différences évidentes. Leur forme définitive ne paraît pas encore fixée. Ces variantes entraînent d'autres dans l'établissement des schémas correspondants à l'Hématine, aux Porphyrines et aux Porphyrinogènes.

Nous transcrivons ci-dessous un schéma récent de l'Hématoporphyrine.



Hématoporphyrine (1)



Les méthodes de préparation de l'Hématoporphyrine nous donnent soit un produit amorphe (méthode de NENCKI et ZALESKI, 1900), soit un produit cristallisé (méthode de WILLSTAETTER, 1913). Il y a un intérêt évident à obtenir une Hématoporphyrine cristallisée. GOTO (1923) essaya, sans y parvenir, d'atteindre ce résultat.

(1) Cette formule considérée simplement dans sa forme brute peut être rapprochée de celle de la Bilirubine la

Th. VAN DER BOM (1924) dans le Laboratoire de Ch. DHÉRÉ réussit à isoler ces cristaux en utilisant un tour de main dont nous avons apprécié l'élégance. « Une trace du produit sec (obtenu par la méthode de « WILLSTAETTER) est introduite dans quelques centi-
« des de chloroforme, on agite puis on laisse au repos.
« Une petite partie du dépôt est alors prélevée avec
« une pipette et placée sur lame. Dès que le chloro-
« forme est évaporé, on verse du baume de Canada
« neutre dissous dans le Xylol et on chauffe légèrement
« pour accélérer l'évaporation de ce solvant; avant
« que le baume ne soit trop consistant on recouvre
« avec une lamelle et on chauffe encore quelques ins-
« tants avec précaution pour durcir le baume (1).

L'intérêt de cette préparation et de l'étude détaillée de la forme cristalline fut de permettre une comparaison et d'établir l'identité cristallographique de l'Hématoporphyrine, la plus importante des Porphyrines artificielles, avec les cristaux d'une Porphyrine

plus pure $C^{33}H^{36}N^4O^6$ qui n'est d'ailleurs pas à proprement parler une Porphyrine. On pense aujourd'hui qu'il y a « des bilirubines ». KÜSTER admet des formes tantomères qui « correspondraient aux diverses bilirubines obtenues expérimentalement et qui diffèrent par leur couleur, leurs caractères de solubilité, leurs sels d'ammoniaque et d'argent. Il est probable que la bilirubine « telle qu'on l'obtient est un mélange de bilirubine à « forme énolique et de bilirubine à forme cétonique. » Cf. JAVILLIER, *op. cit.*

(1) Ce dernier temps est nécessaire pour réaliser une photographie de la préparation placée verticalement. Th. VAN DER BOM a publié une excellente photographie des cristaux ainsi obtenus,

animale naturelle extraite de l'urine par H. FISCHER (1915).

Les autres propriétés de l'Hématoporphyrine avaient été entrevues dès sa découverte par MULDER et VAN GOUDOEVER (1844) et précisées par les recherches de HOPPE-SEYLER. Les auteurs classiques la décrivent ainsi: Poudre sombre, présentant une teinte brune à éclat violacé pourpre.

Elle est soluble dans l'alcool éthylique, dans les solutions aqueuses des hydrates et des carbonates alcalins et dans les acides minéraux dilués; *peu soluble* dans les acides organiques, l'éther, l'alcool amylique, le phénol; *très peu soluble* dans l'eau, le benzol et l'acide acétique étendu; *insoluble* dans l'éther de pétrole et le sulfure de carbone. Les chercheurs désireux d'étudier la spectro-chimie de ce pigment ont utilisé récemment l'alcool à 85° contenant 10 % de KOH N/10 (Th. VAN DER BOM, 1924), la Pyridine purissime, l'HCL 2 N, l'ammoniaque NH⁴ OH N (Elphège BOIS, 1927) (1).

L'Hématoporphyrine est précipitée de ses solutions acides par différents sels neutres, le Chlorure de Na, le Sulfate d'Ammoniaque, le Chlorure de Magnésium, etc... nous avons utilisé dans quelques-unes de nos recherches la précipitation par l'Acétate de Plomb.

Les solutions sont d'un magnifique rouge pourpre d'où le nom (πορφύρεα) que lui donna HOPPE-SEYLER

(1) On consultera avec fruit les thèses des deux auteurs précités où se trouvent les magnifiques reproductions des spectrogrammes obtenus. Cf. Index bibliographique.

(1880) qui la caractérisa au point de vue optique; elles sont aussi fluorescentes et présentent suivant les conditions de milieu des spectres de fluorescence et des spectres d'absorption.

**

Fluorescence de l'hématoporphyrine

A. BYCK définit la fluorescence: *la propriété qu'ont certains corps d'émettre dans toutes les directions de la lumière d'une certaine longueur d'onde sous l'influence d'un rayonnement lumineux de longueur d'onde déterminée, la longueur d'onde de la lumière émise étant généralement différente de celle de la lumière excitatrice.*

L'Hématoporphyrine présente nettement ce caractère qui a permis grâce aux perfectionnements des procédés d'excitation le développement de nos connaissances sur la Biologie statique des Porphyrines animales. En 1880, HOPPE-SEYLER signale le phénomène. Mais cette propriété ne semble pas préoccuper particulièrement les chercheurs. SCHUNCK et MARCHLEWSKY (1896) la rapprochent de celle de la Phylloporphyrine. GAMGÉE (1898) dans *Schäfer's Text Book of Physiology* note une observation faite à la chambre noire : une solution d'Hématoporphyrine incolore en lumière naturelle, s'illumine d'une fluorescence rouge sur le trajet du rayon lumineux.

HAUSSMANN (1911) signale cette fluorescence dans les solutions acide et alcaline sur lesquelles il dirige un

faisceau de lumière solaire. A la même époque (1911) Ch. DHÉRE et S. SOBOLEWSKY attirent l'attention: « Sur quelques propriétés de l'Hématoporphyrine ». « La « solution colloïdale d'Hématoporphyrine dans l'eau « pure n'est pas (ou à peine) fluorescente; tandis que « les solutions dans les acides, les alcalis, l'alcool, « l'éther, sont comme on le sait fortement fluorescen- « tes » et plus loin « Ajoutons que la fluorescence de « l'Hématoporphyrine peut être provoquée par des radiations exclusivement ultra-violettes (375-280 $\mu\mu$).

La découverte de l'écran de Wood, de la lumière de Wood, l'utilisation du groupe de Raies situé au voisinage de 365 $\mu\mu$ (ce qu'on appelle aujourd'hui couramment la raie 3650, a introduit alors dans les laboratoires une technique permettant de rechercher, de « prospecter » les fluorescences révélatrices des Porphyrines. Ces lumières de fluorescence ont des couleurs variables avec le solvant, et la concentration. Il doit exister cependant une limite à l'observation du phénomène. Ch. DHÉRE (1911) n'a pas déterminé le taux de dilution compatible avec la fluorescence. HAUSMANN (1925) a fixé la limite entre 1:500.000 (deutlich) et 1:750.000 (négativ) tant pour les solutions alcalines que pour les solutions acides. LANGECKER (1921) a étudié la solution de Chlorhydrate d'Hématoporphyrine dans de l'alcool additionné d'H Cl.

Th. VAN DER BOM (1924) dans des conditions bien précises arrive aux résultats suivants: « dans l'alcool « absolu l'extrême limite pour la perception nous a « semblé être 1:50.000.000 tandis qu'à cette même

« dilution, les fluorescences étaient encore très nettes
« avec les solutions dans l'acide sulfurique, et l'am-
« moniaque. Il nous a semblé que pour ces dernières
« solutions l'extrême limite était au voisinage de
« 1 : 1.000.000.000 (1×10^{-9}). » L'Hématoporphyrine tout au moins dans certains solvants doit donc être comptée au nombre des composés organiques les plus fluorescents que l'on connaisse. Ses spectres de fluorescence ont été également étudiés par Th. VAN DER BOM. Plus récemment Elphège Bois a publié des spectrogrammes de fluorescence obtenus dans les solvants divers avec des Porphyrines animales préparées par H. FISCHER. Nous renvoyons à ces travaux pour tous renseignements complémentaires.

*
**

Spectres d'absorption

Ils ont été bien déterminés aussi par les auteurs précédents à l'aide de techniques d'une haute précision. Dans les recherches habituelles des laboratoires de Biologie, on caractérise le pigment par le spectre alcalin et par le spectre acide.

En solution alcoolique et alcaline, HOPPE-SEYLER, GARROD, NEBELTHAU fixèrent la position des quatre raies d'absorption principales, une dans le rouge entre C et D (621-610 $\mu\mu$). Deux entre D et E, la première à cheval sur D (590-572 $\mu\mu$), la seconde près de E (555-528 $\mu\mu$), une quatrième assez large de b à F (514-498 $\mu\mu$). La situation de ces bandes d'absorp-

tion est fonction des conditions de concentration et de milieu. Dans les solutions acides, le spectre d'absorption présente trois bandes qui occupent les positions suivantes: (ZIEMKE et MÜLLER) = 608-594; 584-572; 572-548, longueur d'onde à partir de laquelle le spectre est absorbé (1).

Nous ne mentionnons volontairement ici que les aspects généralement observés et retenus pour une première identification d'espèce dans les conditions journalières de la pratique courante.

*
**

3°) Actions photodynamiques

L'Hématoporphyrine et les Porphyrines en général, étant des substances fluorescentes ont une action photodynamique; elles jouent le rôle de sensibilisateurs. Depuis la découverte de ces phénomènes par PFEIFFER de nombreux auteurs ont multiplié les expériences. Certaines sont aujourd'hui classiques. Les Paramécies mises en contact avec une solution diluée d'Hématoporphyrine meurent dès qu'on provoque la fluorescence par une radiation excitatrice. A l'obscurité dans une même solution ces Infusoires ciliés continuent à vivre (2).

(1) Art. Hémoglobine, Hématoporphyrine. Ch. RICHET, Dictionnaire de Physiologie.

(2) Des expériences analogues ont été réalisées avec des globules rouges pour rechercher l'action hémolytique des Porphyrines fluorescentes.

TAPPEINER dans une étude détaillée, à montré l'action photodynamique des substances fluorescentes sur les animaux à sang chaud. Le meilleur réactif d'après lui est la Souris blanche de 10 à 15 gr. Les Cobayes de 300 à 400 gr. sont moins sensibles mais peuvent être utilisés pour des expériences irréalisables sur les souris. Des conditions essentielles sont à observer: le poids de l'animal, son âge, son état physiologique; il faut opérer sur des sujets bien nourris et éviter de prendre des femelles pleines qui présentent une trop grande sensibilité.

La souris blanche tondue sur le dos reçoit une injection sous-cutanée de 0,2 à 0,5 cc. d'une solution de substance fluorescente dans du sérum physiologique. Chez le cobaye on injecte dans les mêmes conditions de 10 à 15 cc. On peut également opérer par voie intraveineuse dans la jugulaire. Il faut toujours expérimenter en double, avoir un animal qui sera irradié tandis que le second restera à l'obscurité. Cela permet d'éliminer l'action propre de la molécule fluorescente en dehors de toute excitation lumineuse, surtout si l'on n'est pas parfaitement documenté sur son activité toxique. Quelques instants après l'injection, qui doit être ni trop alcaline, ni surtout acide, on présente l'animal à la lumière de sources riches en radiations excitatrices. L'Hématoporphyrine à la dose de 0,0001 tue la souris dans la lumière de l'arc après deux heures d'illumination, à une distance de 0 m. 80. Cette durée d'exposition dépend de la qualité des radiations émises par la source lumineuse.

Des animaux traités dans les mêmes conditions sont également sensibles mais à un degré moindre à l'action de la lumière diffuse.

Les symptômes de photo-toxicité se manifestent dans un ordre à peu près constant. Les souris montrent d'abord le phénomène dit du « grattage » bien décrit par HAUSMANN — puis de la photophobie — enfin le gonflement œdémateux de la tête et des oreilles, l'écoulement des larmes, la somnolence et la mort.

On peut observer des convulsions cloniques, de la raideur tétanique, la polyurie est évidente. On note régulièrement la chute de la température, cette « *chute thermique photodynamique* » de A. PFEIFFER annonce et accompagne l'agonie.

Les recherches sur ces actions photodynamiques paraissent aujourd'hui le complément nécessaire des études physico-chimiques et biologiques entreprises sur les pigments nouvellement préparés ou découverts.

Récemment, H. FISCHER a essayé sur des Infusoires et sur des souris blanches l'action photosensibilisatrice des Porphyrines animales qu'il venait d'obtenir.

Nous indiquons chapitre IV les phénomènes toxiques que manifestent sous la lampe à vapeur de mercure, à la lumière de WOOD, les souris blanches après ingestion de sulfonal et présentant un état certain de Porphyrie.

Les actions photo-toxiques peuvent également se développer à la lumière solaire. Ce fait suggère à J. VERNE la réflexion suivante: « Si l'on voulait parler un langage finaliste, on dirait que les Porphy-

« rines pouvant sous l'action de la lumière exercer
« des actions toxiques sur les cellules vivantes, l'or-
« ganisme s'en défend en les unissant par l'intermé-
« diaire de fer (Hémoglobine) ou de cuivre à des molé-
« cules protéïques. »

Dans le même ordre d'idées, E. DERRIEN, après avoir découvert l'état de Porphyrine que présentent certains oiseaux de nuit, émet l'hypothèse que ce métabolisme aurait pu imposer leur éthologie.

Mentionnons enfin à l'actif de l'Hématoporphyrine fluorescente le rôle de catalyseur photochimique récemment étudié par HANS GAFFRON (1926).

CHAPITRE III

Méthodes physico-chimiques de recherche, d'identification et de dosage des Porphyrines animales

Les méthodes qui ont été proposées pour la recherche, l'identification et le dosage des Porphyrines animales sont nombreuses. GARROD, MAC MUNN, HAMMARSTEN et SALKOWSKY, RIVA et SOJA, SAILLET, NEBELTHAU, exclusivement préoccupés de caractériser le pigment dans les urines, ont préconisé différents procédés. NEUBAUER et VOGEL (*Analyses des Harns*) ont précisé les détails des manipulations à effectuer pour opérer correctement.

R. LAFFONT (1922) a fait une étude critique des différentes méthodes employées.

Dans les cas habituels, la petite quantité de Porphyrine contenue dans les urines, ne permet pas la spectroscopie *directe*: la présence d'autres pigments gêne beaucoup. On se préoccupe donc d'isoler la substance, de la concentrer dans une petite quantité de solvant, d'examiner les spectres caractéristiques.

Dans les urines on a pu isoler le pigment: a) *par entraînement* (phosphates précipités par la soude, traitement par les acétates de plomb neutre et basique; b) *par extraction* par l'alcool amylique ou l'éther acétique; c) *par relargage*.

Ces différentes méthodes peuvent être utilisées dans des cas bien définis, mais elles présentent quelques imperfections. L'urine de certains animaux est parfois très riche en pigments divers, la quantité émise peut-être minime et d'autres facteurs mal connus empêchent parfois la précipitation, la concentration et, partant, l'identification de la Porphyrine.

Aussi les chercheurs préoccupés de déceler la présence du pigment non seulement dans l'urine, mais aussi dans les tissus, ont-ils essayé d'établir des techniques plus précises. La connaissance des qualités fluorescentes des Porphyrines, les recherches entreprises sur ce sujet et la découverte de « l'étrange lumière de Wood » (1) excitant remarquable des fluorescences, ont permis de mettre au point une méthode de repérage des Porphyrines qui, une fois décelées, peuvent être suivies dans les temps successifs des traitements chimiques en assurant la concentration.

(1) « Lumière ultraviolette d'une lampe en quartz, à « vapeur de mercure, filtrée par un verre au nickel (écran de Wood) qui laisse surtout passer les radiations voisines du violet $\lambda = 365 \text{ m}\mu = 3650. \text{ A}$.

$\text{A} = 1 \text{ unité Angstrom ou } 1 \text{ dixième de millimicron} = 0^{\text{m}}, 000\,000\,0001 = 1 \mu \times 10^{-4} = 1 \text{ m}\mu \times 10^{-1}.$

Les limites du spectre visible vont du rouge extrême $= 8000 \text{ A}$ au violet extrême $\lambda = 3900 \text{ A}$.

Cette concentration réalisée, l'étude spectroscopique permet l'identification par la position des bandes caractéristiques dans les spectres alcalin et acide.

*
**

Les deux caractères analytiques fondamentaux étant la fluorescence rouge (propriété non spécifique) et les spectres d'absorption (réaction spécifique) nous avons dans nos recherches des Porphyrines animales, pratiqué d'abord un examen à la lumière ultra-para-violette (3650 Å) des tissus et des liquides que nous désirions analyser.

La fluorescence bien constatée, nous avons fait un examen spectroscopique ou microspectroscopique pour identifier le pigment décelé à la lumière de Wood. Cette identification est d'autant plus nécessaire que la fluorescence rouge indicatrice peut être donnée par d'autres composés (la Chlorophylle par exemple).

Les problèmes analytiques posés par la découverte d'une fluorescence rouge révélatrice de Porphyrine dans un tissu ou un liquide différent toujours un peu. Nous donnons ici quelques méthodes récentes utilisées pour la caractérisation et le dosage du pigment.

Méthode de E. Derrien

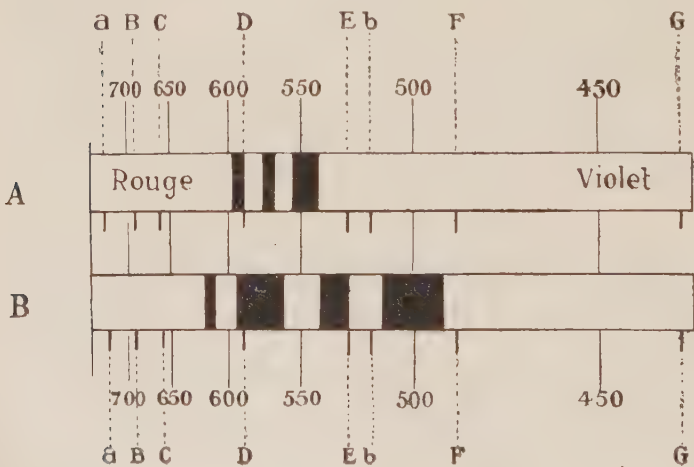
Un volume d'urine variable suivant l'intensité de la Porphyrinurie est fortement acidifié par l'acide acétique et extrait par un égal volume d'éther. L'éther décanté est lavé par agitation avec de l'eau distillée et agité avec quelques centimètres cubes d'une solution aqueuse d'HCl à 5 %.

Obtention du spectre acide

Les Porphyrines passent dans cette solution et lui communiquent une teinte pourpre et une fluorescence rouge. Au spectroscope on aura un spectre d'absorption voisin du spectre A (c'est le spectre acide dans lequel deux bandes surtout sont très visibles).

Obtention du spectre alcalin

La solution chlorhydrique est additionnée d'acétate de soude en poudre pour transformer l'acidité chlorhydrique en acidité acétique, puis reprise par une faible quantité d'éther qui se colore en rose et présente au spectroscope un spectre d'absorption voisin du spectre B.



Recherche dans les tissus

Après broyage le tissu est traité par l'éther pur (purifié suivant la technique classique, surtout si on veut procéder au dosage), auquel on ajoute 5 % d'acide acétique pur. Après quelques jours, on filtre et on traite par quelques centicubes d'HCl 5 %. En présence d'autres pigments ajouter $\text{CH}_3\text{-COONa}$ puis reprendre par l'éther, etc...

Dosage

E. DERRIEN a signalé dans une note récente (*Bulletin Société chimie biologique*, t. VIII, n° 3, mars 1926) que, pour suivre les variations quantitatives des Porphyrines, ne pouvant disposer de spectrophotomètres coûteux, il a imaginé un procédé de dosage de traces de substances fluorescentes (et en particulier de Porphyrines). Il emploie des solutions titrées de substance de fluorescence complémentaire en prenant comme terme du dosage l'extinction de la fluorescence.

Méthode de J. Fabre et H. Simonnet

« Ces auteurs s'étaient proposés de doser dans la glande de HARDER du rat la Porphyrine que E. DERRIEN et J. TURCHINI venaient de découvrir.

« Pour extraire la Porphyrine de la glande de HARDER nous avons, dans les premiers essais, fait une digestion trypsique de cet organe, suivie d'une extraction à l'éther. » Cette méthode, intéressante pour certains viscères, peut être avantageusement remplacée par cet autre procédé :

« Une ou deux glandes de HARDER de rat blanc sont broyées avec du phosphate de soude sec et le mélange est acidifié par adjonction de quelques dixièmes de cc. d'acide phosphorique.

« L'addition de la quantité calculée de potasse alcoolique (préparée avec de l'alcool exempt d'aldéhyde) permet d'obtenir une solution alcoolique neutre de porphyrine dont on peut tracer la courbe de fluorescence et la courbe d'absorption. »

Ces auteurs ont pu ainsi étudier la courbe de répartition de l'intensité dans le spectre de fluorescence de la solution éthérée (1^{re} méthode), de la solution alcoolique (2^e méthode), et de la glande elle-même écrasée entre deux lames.

Les résultats quantitatifs sont les suivants:

« La quantité de Porphyrine contenue dans la glande de HARDER *du rat blanc* est donc de $1.50 \text{ à } 1.25 + 10^{-5}$ gr. par paire de glandes d'un poids moyen de 0 gr. 18. »

Dans une autre série d'expériences la méthode ci-après avait été préconisée.

Les glandes broyées avec du phosphate de sodium sec sont triturées avec un ou deux dixièmes de cm³ d'acide phosphorique titré et quelques gouttes d'alcool. On ajoute ensuite la quantité calculée de potasse alcoolique incolore préparée avec de l'alcool déhaldéhydé de façon à obtenir la neutralité exacte. Le phosphate précipite et il reste une solution alcoolique de porphyrine que l'on sépare par centrifugation. Le résidu est lavé à deux reprises avec 1 ou 2 cm³ d'alcool et le volume de la liqueur est exactement noté. Il suf-

fit dès lors de comparer l'intensité de la fluorescence de celle-ci, pure et diluée, avec celle de solutions de titre connu pour avoir une idée fort précise du taux de porphyrine contenue dans cet organe.

Nous avons essayé avec succès ces différentes méthodes qui sont à la fois sensibles et sûres. Ajoutons que l'identification du pigment peut parfois se faire directement. Pour préciser à quelle classe il appartient on a souvent intérêt à l'extraire et à l'étudier isolé en solution dans différents solvants.

Ajoutons encore quelques considérations qui nous ont été inspirées par nos recherches. L'Hématoporphyrine et toutes les Porphyrines présentant le phénomène de la fluorescence, trois faits importants sont à ajouter :

1° La lumière émise par fluorescence peut-être classée dans la gamme des rouges pourpre, rouge orangé, dont la nuance et l'intensité varient non seulement avec la nature du pigment, mais aussi avec le solvant dans lequel on l'examine.

2° Il faut également considérer qu'on peut rencontrer en Biologie expérimentale des Porphyrinogènes que la lumière transforme, tandis qu'elle détruit ou modifie après un certain temps les aspects fluoroscopiques des pigments.

3° Certains composés métalliques des Porphyrines n'étant pas fluorescents, il ne faudra pas, lorsqu'on

aura constaté l'absence de toute fluorescence ⁽¹⁾, nier systématiquement la présence de Porphyrine, peut-être engagée dans une combinaison métallique.



(1) Ch. DHÉRE et SOBOLEWSKI (1911) ont découvert que l'Hématoporphyrine peut exister en solution aqueuse colloïdale non fluorescente, mais seulement en l'absence complète d'électrolytes.

« La Biologie des Porphyrines naturelles n'est encore qu'un ensemble peu cohérent de problèmes complexes. »

E. DERRIEN.

CHAPITRE IV

Recherches sur la Biologie des Porphyrines animales

Nous avons essayé de réunir dans ce chapitre, quelques faits caractéristiques destinés à montrer la répartition et l'importance des Porphyrines animales. Nous avons cité tout d'abord les expériences des différents auteurs qui ont étudié ces problèmes en indiquant au cours de l'exposé nos observations personnelles.

Il nous a été possible dans quelques cas de grouper ces recherches sous des titres précis, ce qui prouve déjà l'existence d'un plan logique admettant dans ses grandes lignes les nouvelles acquisitions expérimentales. Les progrès réalisés dans ces dernières années sont la conséquence d'investigations patientes ou de découvertes inattendues. En essayant de vérifier les résultats acquis nous avons pu les confirmer et rencontrer parfois aussi quelques faits nouveaux. Il semble bien que le grand problème biologique des « Porphyrines » ne puisse être résolu que par le groupement

d'un très grand nombre d'observations. Nous ajoutons donc les nôtres à celles qui ont été déjà recueillies.

La découverte et la préparation du pigment artificiel, sa « caractérisation » optique et les résultats publiés par MAC MUNN sur la présence des Porphyrines naturelles chez quelques invertébrés, constituaient toutefois des étapes importantes effectuées à de longs intervalles.

L'observation de la Porphyrinurie (on disait alors l'Hématoporphyrinurie) signal d'alarme de l'intoxication sulfonalique insidieuse attirait ensuite l'attention des cliniciens qui cessaient l'administration du médicament dès l'apparition dans les urines du pigment rouge révélateur. Les discussions soulevées par l'interprétation de ce symptôme suscitaient alors de nombreuses recherches. On démontrait qu'une Porphyrine existait dans l'urine normale à l'état de très faibles traces, on citait le cas exceptionnel d'une abondante porphyrinurie survenue spontanément après une injection intra-utérine de glycérine et SCHULTZE signalait la présence de Porphyrine dans un cas d'intoxication mortelle par le trional.

L'attention des chercheurs était en éveil. NEUBAUER se plaçant sur le terrain de la Pathologie expérimentale tentait de reproduire chez les animaux les effets de l'intoxication sulfonalique et en particulier la Porphyrinurie.

(1) *Apotheker Zeitung*, 28 février 1894, p. 162.

Ainsi étaient rapprochés par les progrès de la recherche scientifique et les accidents de la thérapeutique clinique, deux groupes de faits: les uns appartenant à la Biochimie et à la Physiologie générale, les autres relevant de la Toxicologie. Le lien qui les unissait était exclusivement constitué par les analogies des apparences spectroscopiques. De nos jours, en multipliant les observations, en réalisant une étude expérimentale des Porphyrines provoquées on entrevoit la possibilité de mettre de l'ordre dans « cet ensemble peu cohérent de problèmes complexes » qui s'est d'ailleurs enrichi de nouveaux énoncés.

*
**

Chronologiquement, exception faite d'observations isolées dont nous avons cité quelques exemples, il semble bien que le premier travail d'ensemble indiquant la « large répartition des Porphyrines » chez les Invertébrés ait été celui de MAC MUNN. Par l'étude du spectre il montrait la présence de ces pigments dans les téguments d'*Uraster rubens*, chez *Limax flavus*, *Arion acer*, sur la ligne dorsale brun pourpre de *Lumbricus terrestris*. (Observations confirmées par nos recherches personnelles). Il les signalait aussi chez *Solecurtus strigillatus* (Mollusques) et chez divers Coelentérés (*Flabellum variabile*, *Fungia symmetrica*). Dans cette même classe MOSELEY en 1877 et plus tard MAC-MUNN révélaient chez les Actinies et les Echinodermes (*Hymenaster*) la présence d'un pigment offrant

des réactions assez voisines de celles des Porphyrines: la Polyperyrhrine.

Nous devons mentionner encore dans les parentés pigmentaires un autre composé de teinte rouge pourpre trouvé dans l'éponge australienne (*Suberites Wilsonii*): la Spongioporphyrine. Ces différents pigments qui possèdent des spectres et des caractères physiques voisins seront peut être admis un jour dans la grande classe des Porphyrines.

Une autre tentative de rapprochement a été réalisée par E. DERRIEN et J. TURCHINI entre l'Aplysiopurpurine et les Porphyrines. Dans l'état actuel de questions aussi complexes la répétition et la multiplication de ces observations sont les seuls moyens dont nous disposons pour préparer l'étude du rôle physiologique de ces pigments.

*
**

Au cours d'une étude récente: « Porphyrines et Vers parasites », E. DERRIEN (1927) a signalé dans le contenu pleural d'un hérisson de nombreuses larves de Cestodes (*Tétrathyridium* sp. Rud.) et une fluorescence rouge révélatrice de Porphyrines. Ce même auteur a montré également que les Cysticerques de *Toenia solium* examinés en lumière de Wood s'illuminaient d'un beau rouge et a pu caractériser spectrométriquement la présence de Protoporphyrine.

Au cours d'autopsie de lapins normaux et de lapins soumis à l'intoxication sulfonalc, nous avons quelquefois rencontré des kystes disséminés sur le péri-

toine (1). Habituellement incolores en lumière de Wood, ces kystes apparaissent avec une fluorescence rouge très évidente chez les animaux présentant une Porphyrie établie et constatée. Après avoir ajouté cette observation à celles qui précèdent n'est-il pas permis de se demander si le kyste a montré ici un aspect inaccoutumé ou s'il a révélé une tendance particulière à fixer la Porphyrine. En rapprochant nos observations de celles de E. DERRIEN il nous semble possible d'établir entre ces différents phénomènes une liaison suggérant une hypothèse de travail.

La ladrerie du Porc guérit habituellement par calcification du Cysticerque (Observation de E. DERRIEN) et cette calcification s'accompagne de la présence de Porphyrine. Chez l'homme, le kyste hydatique calcifié permet une pareille constatation. Si nos observations indiquaient la fixation de Porphyrine par une organisation parasitaire qui n'en présente pas dans les conditions habituelles, ne serions-nous pas autorisée à émettre l'hypothèse suivante, qui découle de la question posée par E. DERRIEN: les Porphyrines jouent-elles un rôle dans la calcification? En pathologie humaine quand l'ecchinococcose n'est affirmée que par les réactions de laboratoire, alors que l'examen radiologique ne donne aucun résultat positif, le kyste étant encore tout petit, n'y aurait-il pas lieu d'essayer de provoquer une fixation de Porphyrine et peut-être une

(1) *Cysticercus pisiformis* (cysticerque du taenia serrata du chien.

calcification curative si l'interdépendance porphyrine-calcium est une réalité? L'expérimentation préalable devrait évidemment être tentée chez l'animal. Et connaissant d'autre part l'aptitude des Porphyrines à mobiliser les métaux, ne serait-il pas possible, le cas échéant, de rechercher le dérivé métallique qui présenterait l'action thérapeutique la plus efficace? Ce complément métallique serait introduit fixé au pigment le plus actif. On pourrait également employer séparément le pigment ou le toxique (Sulfonal, Trional) générateur de ce pigment, et le sel métallique dont le Cation irait ajouter son action à celle de la Porphyrine.

Ce ne sont là que des hypothèses de travail, mais elles paraissent assises sur des faits expérimentaux dont l'intérêt est évident.

Voici posée par ces quelques observations la grande question des relations des Porphyrines avec la calcification. On retrouve la présence de ces éléments dans les cas suivants: *Kystes* (ladrerie du pore, kystes hydatiques), *Kystes du lapin*, *Coquilles d'œufs d'oiseaux*, *Calculs salivaires*, *Os en voie de formation* (lapin, cobaye, chat).

Dans les coquilles d'œufs de poule nous avons toujours observé la fluorescence rouge d'autant plus brillante que l'œuf a été moins exposé à la lumière solaire. Certains œufs conservés à l'obscurité depuis trois ans ont une fluorescence presque aussi intense que celle du premier jour. D'autres au contraire, relativement frais, exposés au grand soleil de nos marchés algériens ont une teinte très atténuée. Le spectre de la Proto-

porphyrine contenue dans la coquille peut être observé directement.

On peut aussi préparer le pigment par voie chimique et l'identifier par ses caractères optiques dans divers solvants. Nous avons examiné des œufs d'Austruche (*Struthio Camelus* L.) datant de deux ans qui présentaient par place une très légère fluorescence rouge; celle-ci apparaissait avec plus de netteté après raclage de la couche externe ou décapage avec $\text{PO}^+ \text{H}^3$.

La formation de la coquille a été bien étudiée par J. TURCHINI. L'étude histologique de l'oviducte de la poule montre en effet que l'utérus est formé d'un épithélium, d'un chorion avec glandes, et d'une couche musculaire assez épaisse. L'épithélium comprend des cellules ciliées: le pôle apical de ces dernières montre, chez une poule qui n'a pas pondue depuis quelques jours, des grains brunâtres présentant une fluorescence rouge identifiée à celle d'une Porphyrine.

J. TURCHINI démontre dans son travail que ces mêmes cellules sécrètent également le calcaire et termine par cette réflexion: « Il est curieux de constater la « présence d'une Porphyrine et de sels calcaires dans « un même élément cellulaire et l'on peut se demander s'il n'y a pas là plus qu'une coexistence et sup- « poser une relation entre la Porphyrine et la Calci- « fication » (1).

E. DERRIEN ayant signalé une fluorescence rouge

(1) J. TURCHINI. — Sur l'Histologie et l'Histophysiologie de l'oviducte de la poule. *C. R. Associat. Anat*, 19^e R., Strasbourg, 1924.

dans un calcul salivaire, nous avons songé à utiliser la collection du Laboratoire de Physiologie, recueillie par le Professeur E. REY; elle nous a permis d'étudier les Calculs suivants:

Calculs salivaires

Calcul de la glande sous-maxillaire de l'homme	{	Aspect réniforme. Rugueux au toucher. Coloration blanchâtre; la cassure est brillante, d'un blanc nacré.
		Poids: 5 gr. 13.
Calcul de la glande sublinguale de l'homme	{	Forme arrondie. Coloration blanc jaunâtre. La cassure présente un aspect granuleux.
		Poids: 7 gr. 60.
Calculs du canal de Sténon du cheval	{	Huit calculs de forme ovoïde. Surface granuleuse. Coloration gris blanchâtre.
		a : 202 gr. 80
		b : 120 gr. 50
		c : 92 gr. 50
		d : 22 gr. 55
		e : 20 gr. 70
		f : 14 gr. 60
		g : 11 gr. 90
Calculs du canal de Sténon de l'âne	{	Trois calculs de forme ovale. Surface lisse. Coloration blanche.
		a : 63 gr. 70
		b : 57 gr.
		c : 12 gr. 80

Tous ces calculs nous ont montré la fluorescence rouge caractéristique. Certains, conservés dans une demi-obscurité présentaient encore une légère teinte rosée à leur surface, mais pour la plupart nous avons dû la décaper ou partager le calcul en deux parties. Dans les 17 cas l'observation a été positive. Il nous a même été possible de pratiquer un examen au spectroscope en utilisant des parcelles choisies à la lampe et prélevées dans le noyau. Au cours de cette étude nous avons eu l'occasion de rechercher chez divers animaux de laboratoire utilisés pour l'expérimentation physiologique l'aspect des glandes salivaires en lumière de Wood. C'est ainsi que nous avons découvert chez le chat (*Felis catus*) que l'une des glandes présentait avec la plus grande netteté une fluorescence rose-rouge. Cette coloration apparaît sous la lampe malgré les tissus connectifs qui la recouvrent et permet une dissection facile en dirigeant l'acte opératoire.

Nous avons pu examiner quatre chats adultes et plusieurs portées de petits.

Deux fois avec une évidence surprenante, une fois moins nettement, nous avons noté chez les adultes cette magnifique fluorescence rouge-brillant. Dans ces trois observations les animaux étaient âgés et montraient à la machoire inférieure, notamment, des molaires cariées où se distinguait en lumière de Wood, la coloration caractéristique des Porphyrines signalée par E. DERRIEN et plus récemment par HYMANS VAN DEN BERG dans les *chicots* dentaires. Une seule fois chez

un chat adulte mais jeune et à denture à peu près intacte (une seule molaire légèrement abîmée), nous n'avons rien observé.

Les trois premiers animaux provenant du laboratoire de physiologie, avaient été endormis à l'éther puis au chloralose et avaient servi à des recherches sur la « substance vagale ». Le dernier animal étudié était mort depuis plusieurs heures quand nous en avons fait l'autopsie, il avait subi un évidement de la médullaire surrénale.

Chez les tout jeunes chats (10 observations) nous n'avons jamais constaté cette fluorescence. L'examen microspectroscopique que nous avons pratiqué ne nous a pas permis de poser un diagnostic précis. Il est pour le moins curieux de rapprocher cette fluorescence rouge d'une glande salivaire du chat avec celle de la glande de HARDER du rat.

Nous devons encore nous contenter d'hypothèses pour expliquer ce fait inattendu dont nous poursuivons l'étude.

En résumé, l'observation princeps de E. DERRIEN, les nombreuses expériences de contrôle (17) que nous avons effectuées sur des calculs salivaires d'origines diverses (homme, cheval, âne) sont autant de faits qui nous permettent d'étayer des hypothèses et d'établir une relation précieuse entre la formation du calcul et la présence du pigment.

C'est un argument de plus à ajouter, à tous ceux qui justifient le rapprochement d'une sécrétion de calcaire et de Porphyrine,

Reste à établir les dépendances respectives de ces deux facteurs. C'est là une recherche d'ordre biochimique que nous aborderons dans un autre travail.

E. DERRIEN a montré également que les os en voie de formation contiennent normalement de la Porphyrine. Nous avons recherché ce fait chez le jeune lapin et chez le jeune chat au jour même de leur naissance. Le lapin permet très facilement cette vérification: nous avons pu recommencer sept fois l'expérience en opérant sur des animaux âgés de un à cinq jours. La fluorescence est surtout intense dans les os du crâne.

Le chat nouveau-né paraît être le meilleur sujet d'étude. La fluorescence des os est très brillante et peut être constatée avec facilité dans toutes les parties du squelette. Nous avons répété nos observations sur plusieurs portées de ces petits animaux. Nos recherches avaient un double but: découvrir les fluorescences indicatrices de Porphyrine et voir l'aspect que présentait chez les jeunes, la glande salivaire qui, chez les animaux âgés, nous apparaissait avec la fluorescence rouge que nous avons relatée au paragraphe précédent.

Nous avons pu observer aussi des fœtus humains de trois mois, cinq mois, sept mois. Le moins qu'on puisse dire en l'absence de fluorescence rouge indicatrice, c'est que nous n'avons jamais pu constater un phénomène comparable à ceux que montrent les os des autres animaux.

Il est curieux de remarquer ici combien les hypothèses biologiques subissent des alternatives de faveur

et d'oubli. En 1893-1895, G. HOPKINS préoccupé de chercher une explication logique à la présence de petites quantités de Porphyrine dans les urines, constatait que la teneur en pigment augmentait après l'absorption d'une nourriture riche en Chlorophylle. Cette observation, à notre connaissance du moins, restait isolée. Les recherches récentes du BÜRGI et de GRIGORIEW sur les mammifères (1919), celles de J. VERNE sur les Daphnies (1923), celles de Mlle COMAS sur les larves de *Chironomus* (1927) semblent bien démontrer qu'il existe un rapport entre « la nature de la ration alimentaire, notamment la présence de Chlorophylle » et la quantité de pigment sanguin formé.

Au cours de l'importante discussion engagée à la séance plénière de la Société de Biologie (1927) sur le Cytochrome, D. KEILIN remettait en honneur, par de multiples expériences démonstratives, les conceptions de MAC-MUNN (1887). Il reconnaissait à la cellule vivante la possibilité de faire la synthèse des produits pyrroliques qui proviennent de la désagrégation de la Chlorophylle. » Nous aurons à revenir sur ces hypothèses au cours des lignes qui vont suivre.

Dans un chapitre sur la signification physiologique et le rôle des pigments, J. VERNE (1926) a groupé ces composés sous cinq chefs principaux.

- 1° Pigments respiratoires (Hémoglobine, Hémocyanine, Carotinoïdes);
- 2° Pigments fixateurs d'énergie;
- 3° Pigments contribuant à la nutrition;

4° *Pigments d'excrétion (Pigments tégumentaires, Porphyrines)*;

5° *Pigments de protection.*

Le quatrième groupe, qui nous intéresse particulièrement comprend deux variétés de substances excrémentitielles, les unes *endogènes* (mélanines, pigment purique) liées au métabolisme cellulaire, les autres *exogènes* (produits de désintégration) formées plus ou moins directement aux dépens de corps introduits dans l'organisme avec les aliments. J. VERNE pense que la Chlorophylle de la ration pourrait ainsi donner naissance à des Porphyrines qui seraient rejetées par des organes variés. Cette hypothèse est évidemment séduisante et nous l'avons adoptée en nous proposant de l'utiliser dans nos recherches pour la vérifier, le cas échéant. Nous avons trouvé cette occasion au cours de nos expériences sur la Porphyrie sulfonalcque chez les Rongeurs. Ces petits animaux présentent en effet un mode particulier d'excrétion d'une Porphyrine récemment découvert et signalé dans une communication à la *Société de Biologie*, 24 juillet 1924. Sous le titre: « Accumulation d'une Porphyrine dans la glande de HARDER des Rongeurs du genre *Mus* et sur son mode d'excrétion », E. DERRIEN et J. TURCHINI ont signalé un fait inattendu: « Si en lumière ultra-violette, filtrée par « l'écran de WOOD on dissèque des têtes de Rats (*Mus* « *decumanus* Pall., *Mus rattus* L., variétés albinos ou « pie, on est frappé de voir dans l'orbite les glandes « de HARDER briller d'une vive fluorescence rouge. La « souris ordinaire (*Mus musculus* Pall.) présente le

« même phénomène, mais à un moindre degré. Cette
« fluorescence est due à une Porphyrine que ses caractères de solubilité et les positions des bandes du
« spectre d'absorption de ses solutions rapprochent
« des Porphyrines décrites par KAMMERER, FISCHER,
« SCHULLER, PAPENDIECK, et groupées récemment par
« SCHUMM en Porphyrines naturelles chloroformo-
« solubles, porphyrines qui pourraient peut-être se
« ramener à un seul individu chimique y compris la
« Porphyrine des œufs d'oiseaux. » Les auteurs terminaient leur communication en annonçant qu'ils rechercheraient la signification physiologique de ce phénomène imprévu.

L'hypothèse de J. VERNE (1926) appliquée à ce cas particulier doit donc s'entendre: Excrétion par la glande de HARDER d'une Porphyrine provenant de la désintégration de la Chlorophylle alimentaire. Pour rechercher le bien fondé de cette explication nous avons systématiquement disséqué et analysé à la lumière de WOOD les glandes de HARDER de nos animaux d'expérience soumis à des régimes avec ou sans Chlorophylle.

Un premier phénomène a frappé notre attention : quand on dissèque sous la lampe des souris blanches (au régime pain-salade) n'ayant subi aucune intoxication (nous avons réalisé une vingtaine de fois cette expérience sur des animaux mâles ou femelles) on observe que la poche gastrique est plus ou moins distendue suivant l'état plus ou moins avancé de la digestion.

On peut noter aussi à la *surface externe* de l'estomac dont la division en deux zones distinctes est très apparente, une très faible fluorescence rose. Cette fluorescence nous aurait peut-être échappée si nous n'avions disséqué et observé comparativement des animaux témoins et des animaux intoxiqués par le sulfonal. Chez ces derniers, maintenus en vie trois ou quatre jours grâce à des enveloppements ouatés soigneux, l'estomac est à peu près vide, contracté, plissé et montre le phénomène avec une surprenante netteté. Cette netteté est si grande que l'examen isolé de souris intoxiquées par le sulfonal inciterait à situer le point de départ de la Porphyrie sulfonalc dans la muqueuse gastrique (hypothèse de Stokvis). Nous verrons qu'il en est autrement. L'estomac ouvert et débarrassé soigneusement des débris alimentaires, on note que cette fluorescence rose pâle décelée *extérieurement* (en lumière de Wood) est bien plus brillante sur la *face interne*. Elle occupe une zone nettement limitée et l'examen histologique montre qu'il s'agit de la partie œsophagienne de la poche gastrique (1).

On sait en effet que dans l'estomac de la souris il y a deux régions bien différentes au point de vue de leur structure histologique.

1° La région supérieure qui paraît être le prolongement de l'œsophage est tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié de type œsophagien.

(1) Examen dû à l'obligeance de M^r le Professeur agrégé COURRIER.

2° La région inférieure qui présente la structure banale d'un estomac fundique.

C'est dans la partie supérieure du type œsophagien qu'on trouve la fluorescence qui ne s'étend pas à l'œsophage.

Etant donné que l'œsophage et la partie supérieure gastrique sont tapissés par un épithélium identique, il semble que c'est à la stagnation des aliments chlorophylliens que la portion supérieure de l'estomac doit sa fluorescence.

En lumière naturelle cette région a une teinte jaunâtre. Nous avons isolé puis replié sur elle-même cette partie de la poche pour en augmenter l'épaisseur, en vue d'un examen microspectroscopique qui a décelé un pigment d'origine végétale.

Pour nous assurer par une autre méthode, de l'exactitude de ce résultat et de sa dépendance alimentaire, nous avons institué l'expérience suivante sur deux lots de souris :

1^{er} lot: *alimentation riche en Chlorophylle* (4 souris)
(pain-salade).

2° lot: *alimentation sans Chlorophylle* (4 souris)
(pain).

et nous avons attendu pour pratiquer l'examen comparatif que les sujets du 2° lot ne présentent plus trace de Chlorophylle dans leurs excreta. A partir de ce moment, nous avons laissé s'écouler une semaine environ; l'autopsie des animaux appartenant aux deux séries a donné les résultats suivants:

1^{er} lot: *alimentation riche en Chlorophylle*. 4 fois sur 4 fluorescence rouge de la partie œsophagienne de l'estomac.

2^e lot: *alimentation sans Chlorophylle*. 3 fois sur 4 pas de fluorescence, ni externe, ni interne, de la partie œsophagienne de l'estomac. Une souris morte en cours d'expérience présentait à la surface interne de la poche gastrique une teinte rosée excessivement faible.

Dans ces deux séries, les résultats sont convergents et nous permettent les observations suivantes:

a) L'estomac des souris blanches présente deux parties distinctes (fait déjà connu).

b) En lumière naturelle (même sur la face externe) et particulièrement, semble-t-il, chez les animaux dont l'estomac est vide, les deux parties se distinguent au premier examen par une limitation très nette.

c) En lumière de Wood une de ces deux parties présente une fluorescence rose sur la face externe, rose rouge et même franchement rouge sur la face interne.

b) C'est sur la partie œsophagienne qu'est localisé le phénomène.

e) La délimitation entre ces deux portions (fluorescente et non fluorescente) est extrêmement précise et semble présenter la rigueur d'une séparation histologique.

f) Cette fluorescence rouge disparaît quand on supprime les aliments végétaux (Chlorophylle) dans l'alimentation des animaux.

Nous nous sommes demandée quel rapport le pigment cause de la fluorescence pouvait présenter avec

les cellules de la paroi? C'est un problème d'histologie particulièrement délicat qui sort du cadre de ce travail.

Mais nous avons pu rechercher ce que devenait la fluorescence des glandes de HARDER. Elles nous sont apparues tantôt faiblement rosées, tantôt plus foncées, tirant sur le rouge, sans qu'il nous soit possible de montrer, à ce simple aspect, l'interdépendance de la Chlorophylle alimentaire et de la fluorescence de la glande. Pour établir nettement cette corrélation il serait nécessaire de poursuivre l'expérimentation plus longtemps, en admettant toutefois que le phénomène observé au niveau de l'estomac ne constitue pas une sorte d'imprégnation superficielle. On sait aujourd'hui que les épithéliums, même pavimenteux, sont susceptibles d'absorption. Nous laissons à d'autres le soin d'aborder ce problème histologique. Par ailleurs, les glandes de HARDER que nous avons observées chez les différents types de rats cités plus haut nous ont permis les conclusions générales suivantes résultat de plus de cent vingt (120) observations de fluorescence et de spectre:

Glandes de Harder

L'appareil lacrymal est très développé chez les serpents et se spécialise en s'atrophiant à la partie moyenne, et en s'hypertrophiant au niveau des angles de l'œil. Ainsi divisé en deux portions, il forme deux glandes distinctes: l'*interne* est la *glande de Harder* et l'*externe* est la glande lacrymale. La glande de Harder paraît liée à la troisième paupière, qui devient la membrane clignotante, et joue un rôle important chez les Oiseaux. Chez les

1° L'intensité de la fluorescence à laquelle nous avons toujours rattaché la netteté de l'apparence spectroscopique, est beaucoup plus grande chez les animaux vivants à l'état libre (*ou en vie souterraine*) que chez les sujets élevés au laboratoire.

2° On observe directement le spectre caractéristique des Porphyrines en prélevant la glande avec précaution (sans hémorragie), et en la plaçant entre deux lames minces pour l'examen avec l'oculaire microscopique.

3° Les glandes des souris blanches montrent des couleurs de fluorescence variables dont les tonalités extrêmes oscillent entre : le rose et le rouge clair.

Reptiles, le rôle de la glande lacrymale et de la glande de Harder est difficile à interpréter. Les Trigonocéphales et les Crotales qui sont les plus redoutables par leur venin possèdent des glandes orbitaires très développées. Chez la vipère à fer de lance, les serpents à sonnettes, ces glandes sont plus volumineuses que le globe oculaire. Elles se confondent avec les glandes salivaires, extrêmement développées, chargées d'élaborer le venin. La glande de Harder atteint son maximum de développement chez les Oiseaux, où elle recouvre presque toute la face antérieure de l'œil.

Chez les Mammifères elle tend à s'atrophier; mais en revanche la glande lacrymale est très développée. Chez ces derniers la glande de Harder n'est développée que chez ceux qui possèdent une membrane clignotante (lapin, chien, etc.).

Les Mammifères marins ont la fonction lacrymale très atrophiée. Chez les Cétacés, l'appareil lacrymal n'existe pas, il n'y a que quelques glandes conjonctivales et la glande de Harder.

Les glandes de HARDER des rats présentent une réaction de fluorescence plus accentuée.

Il ne nous a pas paru que la suppression de Chlorophylle dans l'alimentation des animaux de laboratoire ait entraîné une diminution très sensible de la réaction photoanalytique. Il semble que, pour être valable, l'expérience devrait durer des semaines ou être pratiquée chez des animaux dont les glandes de HARDER auraient été vidées par l'éther bromacétique par exemple.

Nous signalerons encore quelques observations isolées faites au cours de nos recherches.

E. DERRIEN et J. TURCHINI ayant montré que divers phanères, pigments de jeune hérisson, plumes de jeune pigeon montraient une fluorescence rouge révélatrice de Porphyrine, nous avons eu l'occasion de confirmer ces observations. Il est à noter que chez le pigeon adulte les plumes extrêmes de l'aile sont dépourvues de pigment (2 observations) (1). Nous avons pu exami-

(1) Nous devons mentionner aussi d'après E. DERRIEN, le Porphyrisme et même la Porphyrie des oiseaux de nuit. Chevêche (*Athene noctua* Scop.), Hibou brachyote (*Asco flammeus* Pont.), faisant penser à un métabolisme qui aurait imposé leur éthologie.

Nous citerons enfin un pigment dont le groupe métallique est le cuivre: la Turacine pigment rencontré chez certains oiseaux (Plumes des ailes chez les genres *Turacus*, *Gallirex* et *Musophaga*. KRUKENBERG, 1880; CHURCH, 1892).

La turacoporphyrine obtenue en traitant la turacine par SO^4H^2 est voisine de l'Hématoporphyrine et ne repré-

ner un pore-épici dont les piquants ne montrent pas de fluorescence rouge. A l'autopsie d'un de ces animaux nous avons noté une splendide fluorescence jaune d'or des glandes surrénales.

senterait pour E. DERRIEN et J. TURCHINI « qu'un cas très « particulier de la présence très générale de porphyrine « dans les téguments. » LAIDLAW a réalisé une turacine synthétique. H. FISCHER et J. HILGER (1924) pensent que ce pigment est le sel de cuivre d'une uroporphyrine.

Il est curieux... et triste, à mon avis, de voir combien sont négligées actuellement les ressources immenses que nous offre la physiologie comparée.

.....

Je suis très fermement convaincu qu'au point où en est arrivée la Physiologie générale, il est indispensable de la rajeunir par la Physiologie comparée, non pas du tout en se spécialisant dans l'étude des animaux inférieurs, mais en utilisant tour à tour et à mesure des besoins toute la série des êtres, chacun livrant quelque parcelle de l'Inconnu qu'on cherche à découvrir.

Paul PORTIER.

« *Les Symbiotes.* »

CHAPITRE V

La Porphyrie sulfonalique

Les recherches bibliographiques que nous avons entreprises sur la Porphyrie sulfonalique, ne nous ont pas permis de trouver un document de pharmacodynamie expérimentale antérieur à l'utilisation clinique du sulfonal, signalant la Porphyrie toxique, consécutive à son emploi. Aussi serait-on tenté de croire que les effets hypnotiques du médicament accaparaient l'attention des premiers expérimentateurs surtout préoccupés de fixer la dose limite qu'il ne fallait pas dépasser.

Cependant BAUMANN et KAST (1886-1887) avaient étudié attentivement le nouveau composé effectuant « de minutieuses expériences, d'abord sur des cobayes, « des lapins et des chiens, puis sur l'homme, tant à « l'état de santé qu'à l'état de maladie. » Mais la Porphyrinurie n'était pas signalée parmi les symptômes de l'intoxication. Il semble bien que les premières manifestations de la Porphyrie sulfonalique se produisirent à l'insu des expérimentateurs.

E. WOLTERS (1895) dans un historique détaillé de l'emploi thérapeutique du sulfonal signale les appréciations des cliniciens d'Europe et des Etats-Unis qui utilisèrent, dès sa découverte, les effets hypnotiques du nouveau médicament. Cet exposé précis permet de constater que de 1887 à 1890, il n'est pas question de la Porphyrinurie.

A cette date, trois ans après la découverte de BAUMANN, BRESSLAUER publia à Vienne cinq cas d'intoxication suivis de mort. Nous avons résumé ces observations où se trouve mentionnée, sans commentaire, la coloration particulière des urines.

OBSERVATION I. — Femme, 23 ans, ayant pris pendant soixante-quinze jours 1 gr. à 1 gr. 50 de sulfonal, en tout 86 grammes. Au soixantième jour, faiblesse, vomissements.

Urine colorée. Pouls rapide. Mort.

OBSERVATION II. — Femme, 62 ans, ayant pris pendant deux cent quatre-vingt deux jours 1 gr. 50 de sulfonal. A ce moment faiblesse, impossibilité de se tenir debout. Le sulfonal est néanmoins continué à la dose de 1 gramme; le 289^e jour diminution de l'*Urine dont la coloration est rouge foncé*. Mort le 305^e jour, la malade ayant pris dans ces 305 jours, 449 grammes de sulfonal.

OBSERVATION III. — Femme, 27 ans, ayant pris pendant 64 jours de 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal. Vomissements. La dose est portée à 3 grammes et maintenue pendant 118 jours consécutifs. Constipation. Douleurs abdominales. Ténésme vésical. *Urine rouge et rare*. On cesse le sulfonal. Amélioration. On reprend dix jours, on cesse encore. Mort 202 jours après le début de l'administration du sulfonal dont la quantité totale a été de 480 grammes.

OBSERVATION IV. — Femme, 38 ans, ayant reçu pendant 290 jours « presque chaque soir » 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal. Vers le 200^e jour, tuméfaction des articulations, douleurs dans les jambes. Au 220^e jour, vomissements, constipation opiniâtre. *Urine rare et remarquablement foncée.* Mort au bout de 290 jours pendant lesquels il a été donné de 400 à 500 grammes de sulfonal.

OBSERVATION V. — Femme, 51 ans, ayant pris pendant 98 jours alternativement de 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal; au 99^e jour (dose totale 172 gr.) *urine trouble rouge sombre.* Mort.

Voici encore trois observations recueillies par REINFUSS-GEILL et par JASTROWITZ et SALKOWSKY.

OBSERVATION VI (REINFUSS). — Femme, 47 ans, a pris 90 grammes de sulfonal en 90 jours. Constipation. Vomissements. Crampes. *Urines couleur grenat.*

OBSERVATION VII (GEILL). — Femme, 53 ans, a pris 1 gr. quotidien pendant 101 jours. Douleurs, vomissements. *Urine couleur de porto.* AUTOPSIE (C'est la première fois qu'elle est indiquée dans les observations d'empoisonnement). Néphrite, atrophie des capsules surrénales.

OBSERVATION VIII (JASTROWITZ et SALKOWSKY). — Femme ayant pris *longtemps* du sulfonal à dose normale; constipation, faiblesse cardiaque, prostration et paralysie; *Urine couleur grenat renfermant beaucoup d'« HÉMATOPORPHYRINE DÉCELÉE POUR LA PREMIÈRE FOIS PAR SALKOWSKY. »*

Nous arrêterons là l'exposé de ces observations dont la dernière contient le détail historique important. *Découverte de la Porphyrine et, partant, de la Porphyrine sulfonali-*

A côté des cas que nous venons de citer s'en rencontrent de nombreux autres où l'action du sulfo-nal, même à doses très élevées, n'amène pas la mort. CRAMER cite celui d'un malade qui prit pendant 60 jours, une dose quotidienne de 3 grammes. RABBAS publie l'observation d'une femme qui absorba en 6 jours, 31 grammes, aux doses de 2-3 grammes, sans action nuisible apparente sur l'organisme.

« Pourquoi les mêmes doses données dans le même
« laps de temps sont-elles parfaitement tolérées par
« certains, tandis que chez d'autres elles amènent des
« accidents d'intoxication parfois très graves? Peut-
« être s'agit-il d'une idiosyncrasie particulière variant
« avec chaque individu » WOLTERS (*Th. Bordeaux*,
1895, p. 57).

Ici se pose déjà le problème des réactions individuelles: la susceptibilité variable des organismes humains au médicament. On soupçonne même, en se plaçant au seul point de vue de la Porphyrogénèse, les prédispositions, les tendances constitutionnelles, les modalités biologiques spécifiques qui justifieront la présence ou conditionneront la formation de Porphyrine dans certains cas précis: le Porphyrisme.

Si la Porphyrinurie est un signal d'alarme il est probable qu'elle doit apparaître dès les premières atteintes toxiques. (Peut-on supposer que chez certains individus elle soit uniquement l'indice de l'utilisation du médicament?). Il semble bien qu'il soit intéressant de fixer avec précision, le lien qui existe entre la gravité de l'intoxication et le taux de la Porphyrinurie.

Mais ces expériences exigent la mise en œuvre de méthodes de dosage que les ressources du laboratoire ne nous permettaient pas d'aborder. Nous nous sommes alors proposée de répondre à deux questions principales :

1° *Quels sont les animaux susceptibles de présenter dans des conditions déterminées, la Porphyrie sulfonali-*que?

Cette étude devait nous amener à expérimenter comparativement sur vertébrés Pécilothermes et Homéothermes afin d'établir les réactions de quelques individus de ces deux groupes soumis à l'épreuve du « Sulfonal ».

Nous avons utilisé au cours de ces recherches la grenouille, le cyprin doré, les lézards et la tortue dans le premier groupe ; la souris blanche, le lapin, le chien dans le second.

2° Une deuxième question se posait également. *Quel est le temps minimum nécessaire à la production du pigment?* Il fallait pour résoudre ce problème :

1° Utiliser des animaux présentant à coup sûr la Porphyrie sulfonali-

2° Préciser autant que possible les conditions expérimentales.

Après une série d'essais préliminaires, nous avons éliminé le chien chez qui le toxique a une action porphyrinogène très inconstante, à tel point qu'elle est niée par certains auteurs.. Nous avons expérimenté sur les *souris blanches* qu'on sacrifiait des temps variables après l'absorption du médicament pour recher-

cher la Porphyrine dans la *bile* (où il semble bien qu'elle apparaisse en premier lieu). Nous avons utilisé aussi le *lapin*, afin de pouvoir mettre en évidence le pigment dès son apparition dans *les urines*.

Les résultats que nous avons obtenus sont purement qualitatifs.

Nous relaterons d'abord ceux que nous avons observés chez les animaux Pécilothermes. Nous décrirons ensuite la Porphyrie sulfonalique des Homéothermes en indiquant la réponse qu'il convient de faire à la deuxième question posée plus haut.

Action du sulfonal sur quelques vertébrés pécilothèrmes

*« Des faits négatifs, quelque nombreux
qu'ils soient, ne détruisent jamais un seul
fait positif. »*

CL. BERNARD.

Expériences sur les poissons

(Cyprinus auratus)

Nous mentionnerons simplement, sans en donner le détail, les expériences que nous avons instituées sur les poissons rouges.

Des individus, mâle et femelle, élevés dans l'Aquarium du Laboratoire sont mis dans l'eau saturée de sulfonal. Le séjour dans ce liquide ne paraît pas modifier sensiblement les conditions habituelles de leur existence. Bien que l'on renouvelle chaque jour le liquide saturé, les poissons ne paraissent pas incommodés et continuent à vivre en apparence normalement

dans cette solution. Nous avons varié l'expérience en introduisant directement le sulfonal dans le tube digestif de l'animal. Il convient d'en éviter le rejet immédiat en leur plaçant avec précaution un petit tampon d'ouate dans l'œsophage. On oblige ainsi le Cyprin à conserver un certain temps le toxique au niveau de ses parois gastriques. Même dans ces conditions, l'animal ne présente que très exceptionnellement des symptômes traduisant l'intoxication sulfonaliq. En répétant les essais plusieurs fois, on pouvait espérer constater un jour une atteinte toxique se traduisant par de la Porphyrie. Il n'en a jamais été ainsi; six expériences poursuivies avec ténacité ont été rigoureusement négatives.

Le poisson est donc un mauvais réactif biologique pour juger des effets complets du sulfonal. Nous l'avions choisi comme objet d'étude à cause des dimensions très apparentes de sa vésicule biliaire. Il faudrait donc admettre, après avoir exposé les difficultés rencontrées dans cette série d'expérimentations, que nous nous sommes placée dans des conditions insuffisantes à provoquer la Porphyrie ou que le sulfonal est incapable de la produire chez le Cyprin doré pour des raisons biologiques constitutionnelles.

Expériences sur la grenouille

Nous avons utilisé pour nos recherches des grenouilles d'hiver (*G. Discoglossus pictus Orthomeiri*) pesant en moyenne 70 à 80 gr. Ces animaux bien vivants

avaient fait un assez long séjour dans l'Aquarium et se trouvaient en état de jeûne. Le sulfonal était directement introduit dans la bouche à la dose de 0,10 gr. à 0,15 gr. environ, dose que nous avons même dépassée dans certains cas. Antérieurement à toute intoxication sulfonalique, nous nous sommes assurée par un examen en lumière naturelle et en lumière de Wood que ces animaux ne présentaient aucune trace de fluorescence rouge dans leurs tissus et particulièrement dans la bile.

Expérience du 14 mars 1927 à 11 heures

Deux grenouilles reçoivent 0 gr. 15 de sulfonal et sont placées dans un cristalliseur. On note quelques petits mouvements: tentative d'ascension le long des parois. A 19 heures mouvements provoqués par excitation mécanique. Réactions de défense.

15 mars. — Assoupissement, état para-léthargique.

16 mars et 17 mars. — Mêmes observations.

18 mars. — Après destruction de l'axe médullo-encéphalique on fait l'autopsie de l'animal dont le cœur bat encore.

En lumière naturelle. — Poumons présentant un léger degré d'hyperhémie. Cœur flasque. Foie d'aspect normal. Vésicule biliaire très apparente, pleine de liquide. A l'ouverture de l'estomac on note des suffusions sanguines dans la paroi, une hémorragie dans la cavité.

En lumière de Wood. — Poumons grisâtres. Cœur noir. Foie noirâtre. Intestin gris jaune et jaune par endroits. Vésicule biliaire gris noir, sans reflets indicateurs de Porphyrine. Les deux animaux mis en expérience présentent les mêmes caractères. L'estomac ouvert ne montre aucune fluorescence rouge, l'examen spectroscopique est négatif.

Expérience du 22 mars 1927

Expérience du 26 mars 1927

Mêmes conditions, mêmes résultats. On note toutefois suivant les individus examinés quelques petites différences de teinte dans les organes. Pas de fluorescence indicatrice.

Expérience du 3 avril 1927

Une grenouille de 85 gr. reçoit 0 gr. 15 de sulfonal à 8 h. 30. On décide de prolonger l'expérience jusqu'à la mort de l'animal. Les effets hypnotiques et toxiques sont très nets, la fin se produit le cinquième jour. A l'autopsie en lumière naturelle on ne note aucun détail important; en lumière de Wood rien de spécial à signaler.

Dans cette série d'expérience tous les résultats sont négatifs. Nous avons fait pour les expliquer un certain nombre d'hypothèses. Un fait reste constant: l'animal intoxiqué ne présente pas de fluorescence rouge du contenu de sa vésicule permettant une conclusion précise. Il semble bien cependant que l'effet hypnotique étant obtenu, le toxique ait été en contact suffisant (5 jours) avec les tissus de l'animal pour provoquer l'effet porphyrinogénique s'il avait dû se produire.

Expériences sur les lézards

(Scincus officinalis)

Les lézards, animaux à température variable ayant une vésicule biliaire très apparente, se prêtant bien à

l'examen en lumière de Woon, il était intéressant d'essayer sur eux l'activité du sulfonal. Nous avons pu nous procurer quatre spécimens de ces élégants petits animaux qu'on appelle couramment « poissons des sables ». De taille et de poids divers, ceux sur lesquels nous avons expérimenté, pesaient en moyenne de 50 à 70 gr. Nous avons eu d'abord à notre disposition deux mâles reconnaissables aux riches couleurs de leur robe de noce, et deux femelles. Nous leur avons fait absorber de 10 à 15 cgr. de sulfonal, introduits directement dans la bouche. Capturés depuis quatre à cinq jours, ils n'avaient plus reçu aucune nourriture.

Expérience du 22 mai 1927 à 14 h. 30

Lézard mâle: 0 gr. 10 de sulfonal.

Lézard femelle: 0 gr. 10 de sulfonal.

Les animaux sont placés séparément dans des cristallisoirs recouverts d'un disque de verre. On observe un état d'excitation de courte durée, se reproduisant par intervalle; un lézard normal est pris comme terme de comparaison. A 19 h. 30 on peut enlever le couvercle de verre sans craindre une tentative de fuite, bien que les lézards soient encore très alertes et se débattent énergiquement si on les saisit avec une pince.

24 mai 1927, 10 heures. — Les deux sujets paraissent assoupis, réagissent peu ou pas aux excitations mécaniques, tandis qu'un individu normal traité dans les mêmes conditions s'agite violemment.

25 mai 1927. — Mêmes observations.

26 mai 1927, 14 h. 30. — Les animaux à peu près inertes sont encore vivants; on décide de les sacrifier par piqûre du bulbe et de faire leur autopsie.

Examen en lumière naturelle. — Au premier examen, rien de particulier. Disposition anatomique rappelant celle des lézards verts (*Lacerta viridis*). Poumons, cœur

d'apparence normale; on note une tendance congestive. Foie rouge brun, intestin grêle blanc gris et par places blanc jaunâtre. Vaisseaux très apparents. Vésicule biliaire saillante pleine d'un liquide jaune foncé à reflets bruns. Les organes génitaux semblent normaux. L'ouverture de l'estomac montre des suffusions sanguines dans les parois et une petite hémorragie dans la cavité.

Examen à la lumière de Wood. — A la lampe rien de particulier. Poumons gris noir, foie brun foncé, vésicule biliaire nettement noire. Ni reflets ni fluorescence attirant l'attention, malgré un examen soutenu et prolongé; il en est de même pour la muqueuse gastrique. Les résultats sont identiques chez les deux animaux.

Expérience du 27 mai 1927

Conditions analogues aux précédentes. L'état de jeûne dure depuis une dizaine de jours environ. On procède à l'intoxication de deux lézards mâle et femelle avec 0 gr. 20 de sulfonal. Mêmes observations que dans l'expérience ci-dessus.

28 mai. — L'état hypnotique est établi.

29, 30, 31 mai. — Les animaux sont assoupis, ne présentent pas de mouvements spontanés et ne réagissent plus à l'excitation mécanique, ou très faiblement. Mort par piqûre du bulbe. Autopsie. L'examen en lumière naturelle et en lumière de Wood donne des résultats semblables à ceux déjà obtenus. On note de nouveau les suffusions sanguines et la présence de sang dans l'estomac. Vésicule biliaire saillante, remplie de liquide montrant sous la radiation 3650 une teinte brun noirâtre, sans le moindre reflet pourpre.

L'examen microspectroscopique donne en ce qui concerne la recherche d'une Porphyrine un résultat également négatif.

*
**

Afin d'utiliser au mieux un matériel expérimental assez rare, nous avons entrepris l'étude de l'intoxication sulfonalcique et recherché l'aspect des organes en

lumière naturelle et en lumière de Wood sans connaître l'apparence qu'ils montrent en dehors de toute atteinte toxique. Cette façon de faire, bien que critiquable, était justifiée à notre avis par notre préoccupation principale: découvrir une fluorescence, et préciser sa nature par un examen spectroscopique. Si l'expérience avait été positive nous aurions dû cependant, pour parer à toute objection consécutive, examiner des animaux neufs. A vrai dire, confiante dans l'activité porphyrinogénique du sulfonal nous avons renversé l'ordre expérimental. Nous invoquons une bonne raison: il ne nous paraissait pas possible qu'un petit animal dont le revêtement cutané est aux deux tiers dépourvu de pigment foncé, put s'accommoder au grand soleil du Sahara, dans un bain de lumière surabondante, en présentant un état de porphyrie. Nous avons pu d'ailleurs utiliser encore deux autres lézards et nous avons terminé le cycle expérimental par l'observation qui aurait dû l'ouvrir.

Expérience du 27 juin 1927

Deux lézards en bon état physiologique, mâle, et femelle, n'ayant jamais reçu de sulfonal ont été tués par piqure du bulbe.

En lumière naturelle. — Disposition anatomique habituelle, sans anomalie; les organes présentent les teintes généralement décrites dans les traités. Foie rouge brun, vésicule biliaire remplie d'un liquide brun foncé. Intestin et organes génitaux d'apparence normale.

En lumière de Wood. — Pas de fluorescence rose ou rouge indicatrice de Porphyrine. L'intestin grêle présente une coloration jaune foncé, le gros intestin et l'estomac montrent une teinte violacée, la vésicule biliaire est noire. Chez la femelle les ovaires montrent une coloration jaune.

Ainsi se terminait le cycle expérimental. Nous avons recueilli des documents concernant: a) des animaux normaux; b) des animaux intoxiqués. Dans aucun cas nous n'avions observé la fluorescence caractéristique de Porphyrine. Nous citons aujourd'hui ces expériences dans l'ordre où elles ont été faites. Les résultats qu'elles nous donnent sont rigoureusement négatifs. Traduisent-ils une absence de Porphyrisme ou doit on rendre responsables de l'échec de notre tentative les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placée ? Nous avons pris soin de bien préciser nos protocoles expérimentaux pour permettre à d'autres chercheurs de reprendre ces travaux sur de nouvelles bases.

Expériences sur le varan

(*Varanus griseus*)

Les premières expériences entreprises sur les lézards des sables (*Scincus officinalis*) n'ayant pas donné de résultats positifs, nous avons pensé que le Varan pourrait supporter une intoxication massive plus propre, nous semblait-il, à déclencher la Porphyrine si les modalités réactionnelles de l'animal permettaient d'atteindre ce résultat. Nous pensions également que la vésicule biliaire dont le contenu est de 5 à 10 centicubes chez les Varans de grande taille nous fournirait le cas échéant une quantité suffisante de bile pour en faire une étude complète.

Expérience du 26 mai 1927

Varan de grande taille: 0 m. 68, mâle, poids: 1 kg. 750, animal vigoureux. Contention très difficile. Capturé à Bou-Saâda depuis huit à dix jours. N'a pris depuis aucune nourriture. Reçoit à 17 h. 30 ce même jour environ 6 gr. 50 de sulfonal soit un peu plus de 3 gr. par kilo. Montre après cette ingestion, qui a présenté quelques difficultés, une grande agitation. Il déplace un poids de 5 kg. qui a été mis sur le couvercle de la caisse qui le contient. Le commencement de la résolution musculaire n'est observé que deux ou trois heures après. A 19 h. 45 l'excitation est encore manifeste se traduisant par le « bruit de soufflet » caractéristique. Respiration rapide: 16 à 20 mouvements inspiratoires par minute.

27 mai 1927. — On peut enlever le couvercle de la caisse sans difficulté. La torpeur est manifeste, le nombre et l'amplitude des mouvements respiratoires a diminué.

28 mai 1927. — Mêmes observations.

29, 30, 31 mai, 1^{er} juin. — Mêmes observations.

2 juin, 11 h. 45. — Les mouvements respiratoires sont à peine visibles, il faut regarder avec la plus grande attention l'abdomen de l'animal pour percevoir, à de larges intervalles, de très faibles mouvements de la paroi (2-3) (3-4) par minute. On peut le porter quelques instants sous la lampe pour observer les fluorescences du tégument, sans qu'il manifeste la moindre réaction; il est absolument inerte. Les yeux ont gardé un aspect qui nous paraît normal, le revêtement cutané présente une apparence gris noirâtre, les parties grisâtres de la peau se détachant nettement sur le fond plus clair. Rien de particulier à signaler.

Le 3 juin à 8 h. 30 l'animal est mort. Nous ne pouvons fixer depuis combien de temps. On procède immédiatement à l'autopsie.

Examen en lumière naturelle. — Les relations anatomiques des organes rappellent celles du lézard ordinaire. Anses intestinales d'apparence normale, léger degré de météorisme.

Foie brun foncé. L'estomac semble rempli de liquide et même d'aliments, ce qui paraît surprenant.

Examen à la lumière de Wood. — L'intestin grêle montre une fluorescence jaune; le gros intestin un aspect violacé, le foie est noir. Vésicule biliaire grosse, remplie d'un liquide vert noirâtre: 6 à 7 centicubes environ. On ouvre l'estomac et on découvre de multiples points blancs bleutés très brillants qui tranchent sur le fond sombre d'un contenu alimentaire dont ils font partie. Ce sont de petits os appartenant à une proie que le Varan n'a pas complètement digérée. L'examen détaillé du contenu gasirique montre des lambeaux de téguments reptiliens. On identifie par ses caractères habituels, la vipère cornue (*Cerastes cornutus*).

L'examen attentif: 1° de la vésicule biliaire intacte, 2° de la bile contenue dans la poche ne montre aucune fluorescence indicatrice. L'étude spectroscopique pratiquée sous diverses épaisseurs et avec des éclairages d'intensité variable, la largeur de la fente étant réduite au minimum, ne permet aucune constatation autorisant d'affirmer la présence d'une Porphyrine ou de quelque composé voisin. Deux faits sont à retenir: a) *l'effet hypnotique*; b) *l'effet toxique*. Nulle part dans aucun des organes examinés on n'a pu déceler la moindre fluorescence rouge. Il s'agit évidemment d'une expérience isolée, réalisée, nous semble-t-il, dans de bonnes conditions. Il serait nécessaire de la confirmer par quelques autres. Retenons cependant que, sur trois actions que nous attendions du sulfonal, deux ont été observées avec la plus grande netteté.

Expériences sur la tortue

(*Testudo Ibero Pallas*)

Ces expériences ont été entreprises après les échecs successifs rencontrés chez les autres animaux Pécilothermes. Nous avons pu examiner en lumière naturelle et en lumière de Wood un certain nombre de tortues

non intoxiquées, ayant servi au préalable à des expériences de Physiologie. En lumière naturelle nous avons toujours été frappée par l'aspect du foie brun foncé, présentant un grand développement et par celui de la vésicule biliaire dont la teinte gris bleu est caractéristique. L'estomac blanchâtre est souvent distendu, tandis que les anses intestinales varient du rose au rouge violet; la bile a une teinte verdâtre.

Nous avons choisi pour notre expérimentation deux tortues de taille égale, mâle et femelle, auxquelles nous avons donné directement une dose de sulfonal de 0 gr. 70 environ (une étude antérieure nous ayant fait connaître que cette quantité avait un effet hypnotique certain, chez des animaux de cette taille (22-25 cm.) et de ce poids.

Expérience du 18 juin 1927

Deux tortues mâle et femelle reçoivent 0 gr. 70 de sulfonal. Pas de phase d'excitation bien manifeste; le caractère de l'animal en expérience semble mal se prêter à ce genre d'observation.

19 juin 1927. — Effet hypnotique certain. Le sujet réagit nettement à l'excitation mécanique.

20 juin 1927. — Somnolence accentuée. Cet état se maintient encore quatre jours.

25 juin 1927. — On sacrifie les animaux par décapitation. La carapace découpée, on retrouve l'aspect décrit en tête de chapitre. La tortue femelle a de nombreux œufs dont deux parfaitement formés et entourés de leur coquille.

Examen en lumière naturelle. — La tortue mâle a un foie complètement noir, celui de la tortue femelle est brun clair. C'est là une différence que nous avons sim-

plement constatée et dont nous n'avons pas trouvé l'explication dans les ouvrages de zoologie que nous avons consultés.

Examen en lumière de Wood. — Foie noirâtre ou brun foncé. Vésicule biliaire bleu noir. Bile ne présentant pas de fluorescence rouge. Aucune partie de l'organisme, que nous explorons attentivement à la lampe, ne montre de nuance indicatrice de Porphyrine. Rien à l'examen spectroscopique. .

*
**

Toutes ces expériences sont négatives, aussi avons-nous tenu à en préciser les conditions.

Pour autant qu'on puisse conclure d'un aussi petit nombre de faits, il s'en suivrait que chez les vertébrés péciilothers sur lesquels nous avons expérimenté: Poisson (*Cyprinus auratus*), Grenouille (*Discoglossus pictus Orthomeiri*), Lézard des sables (*Scincus officinalis*), Varan (*Varanus griseus*), Tortue (*Testudo Ibera Pallas*) il y a dans l'intoxication massive par le sulfonal, dissociation entre les effets *hypnotique*, *toxique*, nettement positifs, et l'effet *porphyrinogène* que nous n'avons pu constater.

Faut-il admettre nettement que chez les vertébrés péciilothers l'action du sulfonal ne déclenche pas les mécanismes générateurs de porphyrines, tandis que les actions hypnotique et toxique sont conservées? Mais comment expliquer cette dissociation? s'il n'y avait pas d'effet hypnotique, par exemple, nous pourrions déclinier toute activité au sulfonal. Il n'en est pas ainsi. Et de nombreuses questions se posent, que les procédés de recherche et les moyens de travail

dont nous avons pu disposer ne nous ont pas permis de résoudre. Faut-il incriminer les erreurs de technique? : la difficulté de recherche des Porphyrines est grande dans les milieux richement pigmentés. L'absence de fluorescence rouge indicatrice signifie-t-elle que les animaux étudiés ne présentent pas de Porphyrisme et que la Porphyrie sulfonalc ne peut être déclenchée. N'y aurait-il pas une relation entre le Porphyrisme, la Porphyrie provoquée et les mécanismes régulateurs de la température? Le fonctionnement hépatique nettement différent chez les Pécilothermes et les Homéothermes serait-il incompatible avec la réaction sulfonalc porphyrinogénique? A supposer que l'hématie joue un rôle quelconque dans la production des Porphyrines, faudrait-il admettre que chez les animaux à température variable, le globule rouge nucléé est plus résistant? L'évolution entre l'Hémoglobine et les Bilirubines ne laisse-t-elle pas de place à une orientation exceptionnelle vers la Porphyrine? Telles sont les premières questions auxquelles nous avons essayé de répondre. Reste encore à discuter les propriétés des Cytochromes dans la classe des Vertébrés et à envisager l'hypothèse de la formation d'un dérivé métallique non fluorescent dont le spectre aurait été masqué. Trois faits sont cependant constants : 1° l'effet hypnotique et toxique ; 2° l'absence de fluorescence indicatrice ; 3° (1) la présence de suffu-

(1) Nous avons observé une seule fois le fait suivant : un poisson (*Cyprinus auratus*) qui avait été à plusieurs reprises soumis à l'intoxication sulfonalc, a présenté

sions sanguines dans les parois de l'estomac et la constatation fréquente d'une hémorragie gastrique. Malgré le nombre assez considérable d'expériences effectuées, nous reconnaissons la complexité de certains aspects du problème des Porphyries provoquées, et nous restons fidèle au programme que nous nous sommes tracée: Observer et décrire plutôt qu'interpréter. Nous n'apportons que des faits négatifs mais « des faits négatifs, quelque nombreux qu'ils soient, ne détruisent jamais un seul fait positif. »

Là où nous avons échoué, d'autres peut être réussiront. Nous souhaitons que cette étude et ces résultats aient pour conséquence de susciter de nouvelles recherches. Nous nous proposons d'ailleurs de continuer cette expérimentation sur de nouvelles bases.

une tumeur très volumineuse, siégeant à la partie antérieure du corps, symétrique, obligeant l'animal à séjourner au fond de l'aquarium. L'autopsie a montré qu'il s'agissait d'une sorte d'hydropisie de la vessie natatoire qui était pleine d'un liquide clair très faiblement albumineux.

Action du sulfonal sur quelques vertébrés homéothermes

Expériences sur les souris blanches

Il semble bien que les premières expériences sur ces petits animaux furent entreprises par R. LAFFONT (1921). En voici le détail.

Expériences de R. Laffont

Le 18 novembre 1920, nous avons pris quatre souris blanches, deux mâles et deux femelles, pesant chacune de 22 à 25 grammes.

Les souris, étant à jeun, recevaient une fois par jour une petite quantité de sulfonal (0 gr. 0026 par gramme d'animal, calculée d'après les doses indiquées pour le lapin par NEUBAUER) enrobée dans une boulette de pain. Les souris ne recevaient leur ration ordinaire de pain et de choux que lorsque la boulette de pain sulfonalisé était mangée.

Du 18 au 22 novembre, toutes les souris meurent de froid. Ce fait tient à plusieurs causes: 1° les souris blanches sont très frileuses; 2° or le sulfonal abaissait leur température; 3° on les avait sorties de leur nid de coton pour les isoler dans des verres à parois lisses, sur treillis métallique; 4° elles étaient dans une pièce non chauffée.

Nous avons recommencé d'autres séries de souris, en les tenant cette fois bien au chaud, dans une grande étuve. Les souris ont vécu, mais nous avons eu beau continuer l'ingestion de sulfonal pendant plus de 15 jours, même en augmentant les doses, nous n'avons jamais pu déceler une trace de porphyrine, bien que la recherche en soit faite chaque jour.

Nous avons pensé que cet insuccès pouvait tenir:

1° Soit à l'insuffisance de la dose, ce que semblerait démontrer l'absence d'autres symptômes;

2° Soit au peu de sensibilité des méthodes de recherches utilisées.

Il faut mentionner aussi que les souris blanches émettent quotidiennement une toute petite quantité d'urine et l'identification du pigment à l'état de traces est singulièrement difficile.

Aussi nous avons décidé:

1° De réaliser une intoxication massive;

2° De protéger les animaux contre les refroidissements extérieurs compliqués de l'abaissement de température organique due à l'action du sulfonal;

3° De pratiquer la recherche du pigment, non dans les urines mais dans la bile en utilisant :

a) La fluorescence de la Porphyrine provoquée par la lumière de Wood;

b) L'examen spectroscopique ou microspectroscopique consécutif.

La recherche du pigment dans la bile est justifiée par les résultats obtenus à la suite d'injection d'Hématoporphyrine dans le sang. C'est par les voies biliaires en effet que semble s'éliminer la plus grande partie du pigment. Des expériences en cours ont pour but de déterminer le temps minimum nécessaire à son apparition.

Recherches personnelles

La souris blanche (*Mus musculus*) possède une vésicule biliaire apparente, à parois très minces; le canal cholédoque aboutit dans le duodénum à 1 cm. 1/2-3 cm. du pylore; on le voit sans difficultés. Nous avons vérifié à plusieurs reprises ces dispositions anatomiques, utiles à connaître pour la recherche des flores en lumière ultra-para-violette. L'estomac, comme nous l'avons indiqué au chapitre IV, est divisé en deux parties, bien visibles à l'examen externe, a) *une partie œsophagienne*, b) *un estomac fundique*. Cette division se voit dans tous les cas mais surtout quand la poche gastrique est vide. L'intestin, la vessie, le système génital s'observent très facilement.

En lumière naturelle, la vésicule biliaire apparaît à peu près toujours remplie d'une bile jaune foncée. On peut constater cependant de légères différences de teinte allant du jaune foncé au brun.

En lumière ultra-para-violette, 3650 Å on observe très souvent avec netteté une légère fluorescence rose de la partie œsophagienne de l'estomac. A l'ouverture de la poche la fluorescence est plus intense, nettement délimitée (voir chapitre IV, p. 77).

L'observation de cette fluorescence rose d'origine alimentaire (Chlorophylle) est importante à connaître. On l'observe chez toutes les souris au régime (pain, salade), elle disparaît dès qu'on supprime la Chlorophylle de l'alimentation.

Dans quelques cas cette fluorescence-rose pâle n'est pas visible à l'examen superficiel, l'estomac prend alors une teinte grisâtre, il suffit de disséquer la poche pour la constater très nettement. Ce caractère de l'estomac des souris blanches est important à connaître. Il ne faut pas attribuer à l'action du sulfonal cette fluorescence qui rappelle celle des Porphyrines.

La vésicule biliaire apparaît en gris sur le fond noir du foie. La vessie a une teinte très faiblement bleutée. Son aspect d'ailleurs dépend de son état de distension ou de vacuité.

Les glandes de HARDER montrent une fluorescence rose pâle.

Ces constatations résultent d'une dizaine d'observations réalisées sur des souris blanches normales, mâles et femelles. Il n'y a pas d'autre aspect particulier.

Souris intoxiquées au Sulfonal

Nos animaux pesaient en moyenne de 25 à 35 grammes. Nous avons décidé de pratiquer une intoxication massive. 0,05 centigrammes de sulfonal étaient répartis dans de toutes petites boulettes de pain et offertes aux souris, maintenues à jeun et séparées quelques heures avant l'expérience. L'absorption se fait immédiatement, la souris grignote lentement, absorbant de 1 à 2 centigrammes du toxique. On voit bientôt apparaître les premiers symptômes morbides.

Courte période d'excitation, puis somnolence, l'animal est assoupi, réagit peu. Il est indispensable de le mettre dans un endroit chauffé, dans des boîtes ouatées, pour lutter contre toute cause de refroidissement. La somnolence s'accroît, et dure jusqu'à la mort qui survient seulement le troisième ou le quatrième jour si toutes les précautions indiquées ont été prises.

Quelques-uns de nos animaux ont été sacrifiés le troisième jour par piqûre du bulbe, d'autres autopsiés dès leur mort.

Dans les deux cas et avec de très légères variantes on a noté à la lampe les faits suivants :

1° Vésicule biliaire distendue, présentant une magnifique *fluorescence rouge* (œuf frais).

2° Quelquefois le cholédoque a l'aspect d'un petit cordonnet rouge qui rejoint le duodénum.

L'intestin montre par places une coloration rougeâtre plus ou moins foncée — qui commence à l'abouchement du cholédoque et se termine au cœcum — où toute fluorescence apparente a disparu.

Foie noirâtre.

Rate noir violacé.

Rien du côté des organes génitaux.

L'ouverture du thorax montre le cœur et les poumons d'aspect gris ou gris noirâtre.

Les glandes de HARDER ont une fluorescence rose pâle.

L'examen microspectroscopique révèle la Porphyrine

Nous n'avons pas d'éléments permettant de dire si les femelles sont plus atteintes que les mâles ou vice versa.

II. INFLUENCE DE LA SUPPRESSION DES ALIMENTS CHLOROPHYLLIENS.

L'influence de cette suppression est indiquée au paragraphe f, chapitre IV, page 77.

Il ne nous a pas semblé que la suppression de Chlorophylle dans la ration alimentaire ait une influence retardante sur la production de Porphyrine. Nous avons indiqué aussi que cette suppression n'avait *pas paru* modifier *sensiblement* l'aspect des glandes de HARDER. Il faut apporter à ces conclusions les restrictions déjà énoncées.

III. RECHERCHE DU TEMPS MINIMUM NÉCESSAIRE À L'APPARITION DE LA PORPHYRINE.

Pour répondre à cette question, nous avons mis en expérience un premier groupe de souris qui ont reçu une dose massive de sulfonal dans les conditions indiquées plus haut.

Expérience du 18 mai 1927

8 heures matin. — Quatre souris mâles, de 20 à 25 grammes reçoivent en même temps leur dose toxique. Symptômes habituels.

12 heures. — Souris n° 1 tuée par piqûre du bulbe. Pas de fluorescence rouge de la vésicule biliaire. Durée de l'action: 4 heures.

16 heures. — Souris n° 2. Piqûre du bulbe. Pas de fluorescence de la vésicule biliaire. Durée de l'action: 8 heures.

19 heures. — Souris n° 3 et 4. Piqûre du bulbe. Pas de fluorescence de la vésicule biliaire. Durée de l'action: 11 heures.

On prépare un nouveau lot de 8 animaux qui reçoivent comme les précédents et dans les mêmes conditions leur dose toxique. Symptômes habituels. Enveloppements ouatés.

Expérience du 19 mai 1927

A 9 heures du matin les animaux sont tous vivants et endormis, ils supportent leur intoxication depuis 14 heures déjà.

9 heures matin. — Souris n° 1 et 2 tuées par piqûre du bulbe. Pas de fluorescence rouge à la vésicule. Durée de l'action: 14 heures.

12 heures. — Souris n° 3. Piqûre du bulbe. Pas de fluorescence. Durée de l'action: 17 heures.

15 heures. — Souris n° 4. Piqûre du bulbe. Pas de fluorescence ou *très douteuse*. Durée de l'action: 20 heures.

17 heures. — Souris n° 5. Piqûre du bulbe. Fluorescence nette. Durée de l'action: 22 heures.

19 heures. — Souris n° 6. Fluorescence très évidente. Durée de l'action: 24 heures.

Il s'est écoulé à peu près vingt heures entre le moment de l'intoxication et l'apparition dans la vésicule biliaire de la fluorescence rouge révélatrice.

Comment interpréter cette observation?

Il est évident que l'action porphyrinogénique du sulfonal s'est manifestée seulement après un intervalle assez long. Elle est secondaire, au moins dans la manifestation qui nous la révèle, à l'action hypnotique et même toxique. Elle n'est peut-être d'ailleurs que le reflet de cette dernière, et à ne considérer que cette relation, on pourrait bien maintenir à la réaction porphyrinogénique que traduit la Porphyrinurie sa valeur de signal d'alarme.

*Photosensibilisation et actions photodynamiques
chez les souris blanches*

Aux observations d'ordre général présentées par les auteurs, nous joignons celles qui suivent. Au troisième ou au quatrième jour de l'intoxication massive qui détermine la mort des souris blanches, nous avons abandonné quelques instants les animaux sous la radiation 3650 Å de la lampe à vapeur de mercure. L'animal, resté jusque là immobile dans sa gaine d'ouate, est d'abord agité de petits mouvements oscillatoires de part et d'autre du plan médian puis roule sur lui-même en se déplaçant très rapidement. C'est une sorte de « tournis » dorso-ventral d'origine photodynamique. Les phénomènes habituels de l'action des Porphyrines peuvent être également notés; pré-occupée de conserver les animaux jusqu'à la limite extrême de leur résistance, nous n'avons provoqué et observé ces actions qu'un petit nombre de fois. Les symptômes de phototoxicité se sont toujours manifestés dans l'ordre indiqué par les premiers expérimentateurs.

Expériences sur le lapin

Si l'on s'en rapporte aux détails historiques cités plus haut il semble bien que BAUMANN et KAST (1885-1886) furent les premiers à réaliser, à leur insu sans doute, la Porphyrurie sulfonaliq ue chez le lapin.

Après eux WOLTERS (1895), O. NEUBAUER (1900), F. PORTES, R. LAFFONT (1921), KAGAWA et NIMURA (1922), tout récemment encore POLSON (1926) essayèrent sur le lapin les effets de l'administration du sulfonal.

Nous résumons ici les expériences de WOLTERS et de Renée LAFFONT qui ont réalisé, l'un une intoxication progressive, l'autre une intoxication lente.

INTOXICATION PROGRESSIVE

Expérience de Wolters

Le 30 mai 1895, on fait avaler à un lapin du poids de 2.811 grammes, un bol médicamenteux composé de dix centigrammes de sulfonal et de mie de pain. Pas de somnolence ni de sommeil. La température se maintient entre 39°3 et 28°6.

31 mai. — 0 gr. 15 de sulfonal suivis de l'ingestion d'une cuillerée d'eau salée. Un peu d'assoupissement un quart d'heure après.

A 8 h. 20, T. = 38°2. A 10 h. 10, T. = 39°5.

1^{er} juin. — 0 gr. 15. Mêmes signes.

2 juin. — 0 gr. 20. Sommeil d'une durée de trois quarts d'heure. A 9 heures. T. = 38°2.

3 juin. — Même dose. Effets identiques. Elévation de la température de 8 dixièmes de degré. 78 pulsations par minute. Respiration normale.

4 juin. — 0 gr. 25. A 8 heures. T. = 37°6. Phénomènes d'excitation; l'animal ne peut rester immobile; durée de ces symptômes: une demi-heure. Puis torpeur. A 10 h. 15, T. = 38°5. Respiration normale.

5 juin. — Pas de sulfonal.

6 juin. — 0 gr. 30. Torpeur prononcée. Pas de troubles de la sensibilité ni de la motilité. Mêmes symptômes le lendemain avec 0 gr. 35.

8 juin. — 0 gr. 40. 8 h. 45, T. = 39°. A 11 heures, T. = 39°4. Torpeur.

9 juin. — 0 gr. 50. La température s'élève en 3 heures, de 5 dixièmes de degré. Torpeur. 74 pulsations, Respiration calme.

10 juin. — 0 gr. 60. Sommeil survenant 40 minutes après et durant 2 heures. Elévation de la température de 1°2. Urines: 110 gr. environ. Coloration brun acajou. *Les réactions décèlent la présence de l'Hématoporphyrine.* Quelques cylindres et globules sanguins. Réaction ammoniacale.

11 juin — Pas de sulfonal. Urines: 95 grammes environ. Urée: 13 gr. 93 par litre. Coloration rouge sang; *Hématoporphyrine.*

12 juin. — 0 gr. 70. A 8 h. 15, T. = 38°8. Période d'excitation à 10 heures et demie et durant un quart d'heure; puis l'animal s'accroupit dans un coin et s'endort. A 11 h. 40, T. = 39°5.

13 juin. — 0 gr. 80. A 8 h. 40, T. = 39°8. Diurèse. L'animal semble ivre, et titube. A 11 h. 20, T. = 39°9. Urines: 125 gr. Légère teinte acajou; cylindres rares et quelques globules sanguins au microscope. Urates.

14 juin. — 0 gr. 90. Sommeil calme et profond après l'ingestion du remède. La température s'élève de 1 dixième de degré.

15 juin. — Au matin nous trouvons l'animal dans un coin de sa cage et insensible à tout ce qui se passe autour de lui. Par moments, il incline la tête de droite à gauche, comme s'il était accablé de sommeil; le corps suit quelquefois ces mouvements latéraux; alors, perte de l'équilibre que l'animal recouvre ensuite facilement. Faiblesse du train postérieur. Sommeil. Pas de sulfonal.

16 juin. — Pas de sulfonal car on constate encore de la torpeur. Urines: 100 grammes, très denses, *coloration brun acajou.* Urée: 12 gr. 935 par litre. Dépôt abondant d'urates et de sulfates. Au microscope: quelques globules sanguins non altérés dans leur forme; cylindres en assez grande quantité. Quelques cellules épithéliales de la vessie.

17 juin. — Pas de sulfonal.

18 juin. — 1 gramme. Urines: 105 grammes. *Hématoporphyrine.* Urée: 9 gr. par litre.

19 juin. — 1 gr. 05. A 8 h. 45. T. = 39°5. A 11 heures, T. = 39°2. Sommeil profond survenant à 9 h. 30. Pas de période d'excitation.

20 juin. — Pas de sulfonal. L'animal semble ivre. 8 h. 40. T. = 39°5.

21 juin. — 1 gr. 10. Sommeil. Urines: 120 grammes. *Hématoporphyrine*. Urée: 7 gr. 462 par litre.

22 juin. — Pas de sulfonal. Sommeil. Par moments l'animal se réveille et tombe sur le flanc. A 8 h. 30. T. = 39°5. A 11 h. 30 T. = 39°4.

23 juin. — Pas de sulfonal.

24 juin. — Sulfonal 1 gr. 15. Sommeil; symptômes d'ivresse.

25 juin. — Pas de sulfonal. T. = 39°2.

26 juin. — 1 gr. 20. Sommeil.

Pas de sulfonal les jours suivants.

30 juin. — 1 gr. 30. Torpeur, puis sommeil.

1^{er} juillet. — Pas de sulfonal. L'animal semble hébété et se tient difficilement sur ses pattes. Pas de tremblements ni de convulsions cloniques. Pas de dyspnée ni de troubles de la respiration. Par instants vacillements, puis chute sur le flanc.

2 juillet. — 1 gr. 35. Trois quarts d'heure après sommeil.

3 juillet. — 1 gr. 35. Sommeil.

4 juillet. — Au matin nous trouvons l'animal étendu sur le flanc, les pattes agitées de tremblements convulsifs. Respiration stertoreuse. T. = 38°1.

5 juillet. — Même état; convulsions cloniques et toniques. Myosis et hyperesthésie. T. = 37°8.

6 juillet. — L'animal semble dormir. Petits frémissements par tout le corps. Pas de réaction quand on le pince. Inspirations longues et espacées. Convulsions cloniques. Mort le 7 juillet.

INTOXICATION LENTE

Expériences de R. Lafont

Exp. n° 1. — Nous avons pris un lapin femelle de 1 k. 830. Nous l'avons installé dans une cage à plan incliné

pour pouvoir recueillir les urines. Ce lapin était nourri normalement, mais tous les jours à la même heure nous lui faisons ingérer, au moyen d'un entonnoir, 0 gr. 30 de sulfonal.

Le 11 décembre 1920, première ingestion de sulfonal, 0 gr. 30.

Le 12, le lapin présente une somnolence très marquée.

Le 22 seulement, les urines sont franchement rouges. Elles présentent le spectre d'absorption caractéristique de la Porphyrine.

Le 23 décembre, le phénomène est encore plus marqué. Le lapin ne pèse plus que 1.790 gr. Il présente une albuminurie très nette, s'accompagnant de cylindres hyalins et granuleux.

Le 23 décembre, en pleine crise, le lapin est tué par piqûre du bulbe.

Le foie et les reins montrent une violente congestion.

Exp. n° 2. — Nous avons pris un autre lapin dans l'intention de le maintenir, par des périodes alternatives de crise et de repos, en état d'intoxication *chronique*. Cette expérience n'avait pas encore, à notre connaissance, été réalisée.

Le 2 janvier 1921, nous avons installé comme dans l'expérience précédente, un lapin mâle du poids de 2.350 grammes.

Du 2 au 12 janvier, il reçoit 0 gr. 20 de sulfonal par jour et présente, dès le deuxième jour, une somnolence très marquée.

Le 13 janvier, les urines sont franchement rouges et présentent NETTEMENT, pour la première fois, le spectre caractéristique de la Porphyrine.

Du 13 janvier au 9 février, nous mettons le lapin au repos, c'est-à-dire qu'il ne reçoit plus de sulfonal; il est installé dans une grande cage, où il peut se mouvoir à l'aise. Ceci pour éviter la mort de l'animal, qui survient d'ordinaire du douzième au quinzième jour de crise.

Le 10 février: Ingestion de 0 gr. 50 de sulfonal.

Le 11 février: Ingestion de 0 gr. 50 de sulfonal.

Le 12 février: Ingestion de 0 gr. 25 de sulfonal.

La porphyrine apparaît dans les urines. La crise est continuée et la Porphyrinurie va en croissant jusqu'au 18 février.

Puis, nouvelle période de repos.

Et, ainsi, les crises et les périodes de repos ont régulièrement alterné jusqu'au 5 mai.

Il est intéressant de noter que le lapin paraissait *se sensibiliser* à l'action du sulfonal. A la première crise, la Porphyrinurie n'était apparue qu'au bout de huit jours de sulfonal. A la seconde crise, elle a été nette dès le troisième jour. Par la suite elle s'est montrée régulièrement dès le deuxième jour de la crise, allant du reste toujours en croissant, à mesure que la crise se prolongeait.

La différence entre ces deux types d'expériences réside dans la quantité de sulfonal administrée journellement ou dans le rythme de l'agression toxique. H. WOLTERS a augmenté progressivement la dose jusqu'à la mort de l'animal survenue le 38^e jour. R. LAFFONT a donné des doses quotidiennes variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 50.

L'expérience n° 1 représente une intoxication par petites quantités continuées sans interruption (durée 13 jours); l'expérience n° 2, constitue une intoxication de même nature, coupée par des intervalles de repos (durée 4 mois).

H. WOLTERS a signalé l'apparition de Porphyrine le 12^e jour. R. LAFFONT observe le même phénomène le 13^e jour (expérience n° 1), le 11^e jour (expérience n° 2). Les auteurs ont pris soin de spécifier qu'à ces dates là les urines étaient « *franchement rouges et présentaient nettement le spectre caractéristique.* » .

Nos expériences ont eu pour but de vérifier encore une fois les résultats donnés par les auteurs précédents, mais surtout de fixer le rythme d'excrétion de la Porphyrine, par l'étude des urines. Nous avons utilisé pour la recherche (nos expériences sont exclusivement qualitatives) la méthode sensible de E. DERRIEN. Nous avons expérimenté sur 6 lapins (*mâles et femelles*).

Nous avons pratiqué successivement:

a) Des intoxications aiguës à faibles doses, 0 gr. 25 par kg. d'animal;

b) Des intoxications massives, 1 gr. 50 par kg. d'animal.

Les conclusions sont nettes.

L'intoxication continue, à faibles doses, nous a donné les résultats de WOLTERS, LAFFONT, POLSON au point de vue des effets toxiques.

L'apparition de la Porphyrine dans l'urine, décelée par une méthode plus sensible, se manifeste le 2^e ou le 3^e jour.

L'intoxication massive sur laquelle nous comptons pour fixer la durée minima nécessaire à la formation de Porphyrine n'a pas donné les résultats attendus. Le lapin supporte bien 1 gr. 50 par kg., présente peu après un état hypnotique puis paralytique très accusé. Il survit si on lutte contre les différentes causes de refroidissement (comme dans le cas des souris blan-

ches). Nous avons noté une rétention urinaire: ce qui retarde la recherche du pigment. Après 40 heures (1^{re} expérience), après 46 heures environ (2^e expérience) nous avons nettement apprécié la Porphyrinurie. Nous avons quelques raisons de penser que l'accumulation de la Porphyrine dans la bile se ferait avant son apparition dans l'urine.

Ces résultats se rapprochent de ceux de O. NEUBAUER. Si on compare ces expériences avec celles que nous avons effectuées sur les souris blanches, on peut conclure que le pigment n'apparaît qu'après un certain temps d'intoxication.

Dans les autopsies de nos lapins nous avons toujours trouvé de la Porphyrine dans la Bile, le Foie, la Rate, l'Intestin, et nous avons pu noter ce fait, sur lequel nous avons déjà insisté, que certaines formations parasitaires constatées chez cet animal paraissent s'imprégner du pigment. C'est un fait curieux qu'il faudrait approfondir, car il pourrait présenter un certain intérêt au point de vue thérapeutique.

Expériences sur le Chien

Nous avons réalisé sept expériences. Nos résultats ont été très inconstants. Les animaux de race, de sexe, de taille et de poids différents ont réagi diversement.

On peut résumer ainsi nos observations:

Les susceptibilités individuelles sont évidentes; la résistance aux petites doses de toxique est manifeste;

l'intoxication aiguë, souvent mortelle, est en général déclenchée par des doses voisines de 0 gr. 50 par kg. d'animal. Sur sept expériences, trois seulement ont été positives. Le chien ne nous a pas paru être un réactif maniable pour l'étude de la Porphyrie sulfonalique.

CONCLUSIONS

Les Porphyrines sont des composés appartenant au groupe des pigments tétrapyrroliques, dérivant de l'Hémoglobine par perte de fer, de la Chlorophylle par perte de magnésium, ou formés synthétiquement dans des conditions de milieu déterminées, sous l'action de certains microbes.

La complexité de ces origines témoigne de la complexité des problèmes biologiques que posent ces composés dans les organismes où on les rencontre.

Deux caractères analytiques fondamentaux servent à définir les Porphyrines: l'un non spécifique mais extrêmement sensible: la *fluorescence* dans la gamme des rouges, particulièrement visible en lumière ultra-para-violette (3650 Å); l'autre spécifique: l'*apparence spectroscopique*. Ces caractères servent à déceler ces pigments, à les définir, à les séparer pour en faire la recherche biologique ou l'étude physico-chimique.

Les caractères spectrochimiques permettent aujourd'hui la séparation et l'identification des aspects très voisins mais différents de ces composés. Ooporphyrine ou Protoporphyrine, Coproporphyrine, Uroporphyrine, etc., etc...

Par leur fluorescence, les Porphyrines ont la propriété de déclencher des phénomènes photodynamiques qui ont été la source de quelques recherches intéressantes. La thérapeutique par les substances fluorescentes paraît riche de promesses.

La coexistence et vraisemblablement la dépendance d'une Porphyrine et du Calcium (coquille d'œufs d'oiseaux, points d'ossification des os de jeunes mammifères) posent, au point de vue physiologique, le problème de la Calcogénèse sous un jour nouveau et suggèrent au point de vue thérapeutique des hypothèses de travail.

La présence de Porphyrine et de Calcium dans quelques formations pathologiques observées en clinique humaine et dans la pratique vétérinaire (calculs salivaires: homme, âne, cheval) permettent d'envisager sous un aspect nouveau la Pathogénie et le mode de formation des calculs salivaires.

La constatation des deux faits expérimentaux suivants: présence de Porphyrine dans les kystes en voie de calcification et fixation possible, (même probable) par les kystes péritonéaux du lapin, d'une Porphyrine, semblent montrer:

1° Qu'il y a au niveau de certains kystes une disposition physico-chimique particulière pigmentophile ou pigmentogène;

2° Qu'on pourrait en Pathologie expérimentale toujours à titre d'hypothèse de travail, concevoir une thérapeutique de l'Echinococcose (diagnostiquée par les méthodes de laboratoire, en dehors de tout signe radiologique) par l'ingestion d'un médicament porphyrinogène ou peut-être d'une Porphyrine dont on pourrait renforcer l'action par celle d'un élément métallique.

Nous avons fait un exposé historique et critique de la Porphyrie sulfonalique.

Nous avons indiqué et discuté les résultats négatifs observés dans l'intoxication sulfonalique chez quelques animaux pécilothernes.

L'étude de la Porphyrie sulfonalique peut être réalisée dans les meilleures conditions chez quelques animaux de laboratoire (souris blanche, lapin). Les rats habitués à la vie libre et souterraine s'accommodent mal de l'intoxication sulfonalique à laquelle ils sont très sensibles (et qu'on pourrait utiliser pour leur destruction). L'absence de vésicule biliaire rend difficile la recherche du pigment à la lumière ultraviolette (3650 Å).

Les souris blanches réagissent au sulfonal et présentent après quelques heures une Porphyrie qui se décèle à l'autopsie par la fluorescence rouge de la vésicule biliaire et du contenu intestinal depuis l'abou-

chement du cholédoque jusqu'à la naissance du cœcum. A ce niveau et bien qu'il existe parfois encore de la Porphyrine dans les excréta, la fluorescence n'est plus visible.

Nous avons déterminé expérimentalement, en provoquant une intoxication massive, qu'un minimum de 20 heures est nécessaire entre le début de l'intoxication et l'apparition de la fluorescence de la bile chez la souris blanche.

Dans ces expérimentations, il faut tenir compte, pour l'appréciation des fluorescences, de la présence de Chlorophylle dans la ration alimentaire, et des fluorescences rouges qu'elle peut donner.

La partie œsophagienne de l'estomac de la souris blanche présente chez les animaux au régime pain, *aliments végétaux* (Chlorophylle), une coloration rouge dépendant de cette alimentation et qui cesse avec la suppression de la Chlorophylle.

L'apparition de Porphyrine dans les urines paraît corrélative de sa présence dans la bile : ce point de vue est peut-être uniquement quantitatif : le foie semble jouer un rôle prépondérant dans l'extraction de la Porphyrine circulante. Le retard constaté à l'apparition du pigment dans l'urine pourrait peut-être s'expliquer par la lenteur d'élimination (seuil?) ou plus vraisemblablement par la monopolisation du pigment

par le foie, qui l'éliminerait. La Porphyrine éliminée avec la bile ne parviendrait en partie au rein qu'après résorption intestinale et après avoir subi déjà quelques modifications (Uroporphyrine).

L'intoxication sulfonaliq ue chez le chien présente dans nos recherches un caractère d'inconstance surprenant. Sur sept expériences, trois seulement ont été nettement positives, et même dans ces conditions les phénomènes porphyriques n'atteignirent pas le degré de netteté qu'on observe chez les herbivores.

Dans bien des cas nous avons planté quelques jalons nouveaux ou suggéré des hypothèses de travail : fluorescence rouge d'une glande salivaire du chat ; relation entre la ration alimentaire chlorophyllienne, la fluorescence de la partie œsophagienne de l'estomac et des glandes de HARDER ; absence de fluorescence dans les plumes externes des ailes du pigeon, etc., etc...

Nous espérons pouvoir nous engager dans la voie des recherches ainsi indiquées.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN E. — Hanbbuch der biologischen Arbeitsmethoden (articles de W. KÜSTER), pp. 201, 223, 251, 301, 321, 1920.
- BLANC G., MELANIDI G., CAMINOPETROS G. — Recherches expérimentales sur une maladie éruptive de la chèvre observée en Grèce. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVI, 1922, n° 8, p. 614.
- BARRENSCHEEN H. K. et WELTMANN. — Ueber fluorezierende Oxydationsprodukte des Bilirubins und deren Bedeutung als Fehlerquelle ben dem üblichen Urobilinnachweis. *Bioch. Zeit.*, 140, 273, 1923.
- BAYLE Ed. et FABRE R. — Application des phénomènes de fluorescence à l'identification de divers médicaments. *Journ. de pharm. et de chim.*, 1924, Bd 29, Nr 12, S. 535-543.
- BAYLE Ed. et R. FABRE. — Recherches sur la fluorescence de quelques composés organiques. *C. R. Acad. des Sc.* séance du 11 février 1924.
- BAYLE Ed. et FABRE R. — Etude de la fluorescence considérée comme une critérium de pureté des composés organiques. *Journ. de pharm. et de chim.*, 1925, Jg 117, Nr 6, S. 248 bis 253.
- BAYLE Ed., FABRE R. et GEORGE H. — Contribution à l'étude de la fluorescence et de ses applications. *Ann. de méd. lég.*, 1925, Jg 5, Nr 1, S. 11-39.
- BAYLISS W. M. — Principles of general Physiologie. Longmans and C° édit.
- BERCKEL. — Porphyrrie und Porphyrin. *Genusk. bladen*, 1926, Jg XXV, Nr 1/2, S. 1-47 (Holländisch).
- BIANCANI E. et H. — L'irradiation des aliments. *Revue d'Actinologie*, n° 2, octobre-décembre 1925, p. 67.

- BLANCHETIERE A. — Les facteurs accessoires de la nutrition. *Annales d'Hygiène publique, industrielle et sociale*, t. I, 1923, p. 411.
- BOHN et DRZEWINA. — Action toxique du rouge neutre en présence de la lumière. *Soc de Biol.*, 7 juil. 1923.
- BOIS E. — Recherches spectrochimiques sur quelques porphyrines animales et sur les combinaisons de l'hématoporphyrine avec le fer. Fribourg (Suisse). Imprimerie Franières frères, 1927.
- On trouvera dans ce travail pp. 7-8 l'Indication Bibliographique des Travaux de Ch. Dhéré et de ses collaborateurs: a) sur la Fluorescence, b) sur l'Absorption lumineuse.*
- BOM (VAN DER) Th. — Recherches sur la fluorescence de l'hématoporphyrine. Dissertation: Freiburg, Schweiz, 1924.
- BOSE J. — Physiologie de la photosynthèse. Traduct. franç., Gauthiers-Villars, Paris.
- BROWNING, COHEN, CAUNT et GULBRANSEN. — Relationship between antiseptic action and chemical constitution with special reference to compounds of the Pyridine, Quinoline, Acridine and Phenazine series. *Proc. Royal Soc.*, séries B. 1922, vol. LXXXIII, p. 329.
- CARNOT P. et TERRIS E. — Un cas d'actinite chronique avec œdèmes et myasthénie. *B. et M. Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, n° 26, 23 juillet 1925, p. 1105.
- CAUSSADE G. et TARDIEU A. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (Barbiturisme). *B. et M. de la Soc Méd. des Hôp. de Paris*, t. XLIX, 27 février 1925, p. 295.
- CAUSSADE, TARDIEU A. et LACAPERE J. — Toxidermie au luminal ayant simulé la rougeole. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 24, 3 juillet 1925.
- CAUSSADE, TARDIEU A. et LEJARD Ch. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés du barbiturisme. *B. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 nov. 1925, p. 1483. ●

- CERNY D^r. — Ueber das Hypericin (Hypericumrot).
Ztschr. f. physiol. Chem., L XXIII, p. 370, 1911.
- CORLETTI. — On Pellegra with an account of a case.
Med. Journ. of Australia, n° 25, 1924.
- DHÉRÉ Ch. SCHNEIDER A, VAN DER BOM Th. — Sur la fluorescence de quelques composés métalliques de l'hématoporphyrine. *C. R. Acad. des Sc.*, 8 déc. 1924, p. 1357.
- DHÉRÉ Ch., SCHNEIDER A. et VAN DER BOM Th. — Détermination photographique des spectres de fluorescence de l'hématoporphyrine dans divers solvants. *C. R. Acad. des Sc.*, 4 août 1924, p. 353.
- DHÉRÉ Ch. et BOIS E. — Etude comparative de la fluorescence de quelques porphyrines naturelles et artificielles. *C. R. Acad. des Sc.*, 26 juillet 1926, p. 321.
- DERRIEN E. — Fluorescence des tissus en lumière de Wood. *Bull. de la Soc. Chimique de France*, 4^e série, t. XXXV.
- DERRIEN E. et TURCHINI J. — Sur l'accumulation d'une porphyrine dans la glande de Harder des Rongeurs du genre *Mus* et sur son mode d'excrétion. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1924, t. 91, Nr 27, p. 637-639.
- DERRIEN E. — Note préliminaire sur quelques faits nouveaux pour l'histoire naturelle des porphyrines animales. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 juillet 1924, t. XCI.
- DERRIEN E. et TURCHINI J. — Sur l'accumulation d'une porphyrine dans la glande de Harder des Rongeurs du genre *Mus* et sur son mode d'excrétion. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 juillet 1924, t. XCI.
- DERRIEN E. et TURCHINI J. — Nouvelles observations de fluorescence rouge chez les animaux. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1925, t. 92, Nr 13, p. 1030 bis 1031.
- DERRIEN E. et TURCHINI J. — Sur les fluorescences rouges de certains tissus ou secreta animaux en lumière ultraparaviolette (autour de 3.650 Å). *C. R. Soc. de Biol.*, 4 mars 1925.

- DERRIEN E. et TURCHINI J. — Nouvelles utilisations des phénomènes de fluorescence en anatomie et en histologie (avec démonstrations). *C. R. Association des Anatomistes*, 20^e réunion. Turin, 6-8 avril 1925.
- DERRIEN E. — Porphyrines et vers parasites. *C. R. hebdomadaire des séances de l'Acad. des Sc.*, 1927, t. 184, Nr 8, p. 480-481.
- DHAR. — Fluorescenz, Phosphorescenz, Chemiluminescenz und Aktivierung von Molekeln. *Zeitschr. f. anorg. u. allg. Chem.*, 1926, Bd 155, H. 4, S. 303-310.
- DOUGLAS M. GAY and MONROE A. MC. IVER. — Photodynamic action of extracts of various grains with special reference to pellagra. *Am. Journ. Trop. Méd.*, 2, 115, 22, 1922.
- DUBOSQ O. et TURCHINI J. — Ulcérations tégumentaires de *Squilla mantis* Rond., et leur fluorescence en lumière de Wood. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1925, t. 93, Nr 31, p. 1090-1091.
- DUNCAN BULKLEY L. — Veronal Dermatitis and the neglect of the anamnesis. *Journ. An. Med. Ass.*, 1^{er} juin 1907, n^o 22, vol. XLVIII, p. 1864-65.
- FABRE R. et SIMONNET H. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le sulfonal. Localisation du sulfonal et de l'hématoporphyrine. *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, t. 7, Nr 10, p. 1129-1130 und *Journ. de pharm. et de chim.*, t. 2, Nr 6, p. 225 bis 227, 1925.
- FABRE R. et FREDET P. — Contribution à l'étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés barbituriques. *Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, oct.-nov. 1924, p. 1071.
- FABRE R. — Contribution à l'étude de l'application des phénomènes de fluorescence en chimie biologique. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, 1925, t. 7, N^o 9, p. 1024-1037.
- FABRE R. — Contribution à l'étude de l'hématoporphyrine. *C. R. Acad. des Sc.*, 3 nov. 1925.
- FABRE R. et SIMONNET H. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le sulfonal. Localisation du sulfonal et de l'hématoporphyrine. *Bull. Soc. de Chimie Biol.*, déc. 1925, p. 1129.

- FABRE R. et SIMONNET H. — Contribution à l'étude de l'hématoporphyrine. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, t. VII, n° 1, janvier 1926, p. 56.
- FOVEAU DE COURMELLES. — La radioanaphylaxie. Paris, 1923.
- FOVEAU DE COURMELLES. — *Rev. de Pathol. comparée*, 1923, n° 242, p. 37.
- FINSSEN N. R. — Ueber die Bedeutung des chemischen Strahlen der Lichtes für Medizin und Biologie. Leipzig, 1899.
- FISCHER H. und PÜTZER. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIX Mitt. Ueberführung von Hämin in Protoporphyrin und eine neue Darstellung des Mesoporphyrins. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1926, Bd 154, H. 1/3, S. 39-63.
- FISCHER H. und ANDERSAG H. — Synthese des Koproporphyrins. VIII Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. d. Chem.*, 1926, Bd 450, H. 2, S. 201 bis 218.
- FISCHER H. und KLARER J. — Ueber Aetioporphyrin aus Kryptopyrrol und Hämapyrrol. Synthese des Hämapyrrols. VII Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. d. Chem.*, 1926, Bd 450, H. 2, S. 181-201.
- FISCHER H. und HALBIG P. — Ueber Iso-ätioporphyrin, sein Tetrabromderivat, seinen oxydativen und reduktiven Abbau, sowie eine Synthese eines Iso-mesoporphyrins und des Opsopyrrols. IV. Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. d. Chem.*, 1926, Bd 450, H. 2, S. 151-164.
- FISCHER und TREIBS A. — Ueber Abbau des Blutfarbstoffs und Wiederaufbau von Porphyrinen aus Opsopyrrolcarbonsäure. III Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. d. Chem.*, 1926, Bd 450, H. 2, S. 132-151.
- FISCHER H. und SCHWERDTTEL. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XX Mitt. Ueber Porphyrine in Pflanzen. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 159, H. 1/4, S. 120-132.

- FISCHER H., LINDER F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XXI Mitt. Ueber Deuterohämin und Deuteroporphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 161, H. 1/3, S. 17-36.
- FISCHER H. — Neue Methoden der Isolierung und des Nachweises von Porphyrinen. *Berlin u Wien: Urban Schwarzenberg*, 1926, S. 71-216, 3 Abb. u. 1 Taf. R. M. 7.20.
- FISCHER, HALBIG, WALACH. — Ueber eine neue Porphyrinsynthese, Oxydation von Porphyrinen und einige kleinere Beobachtungen. *Liebigs Ann. d. Chem.*, 1927, Bd 452, H. 3, S. 268-302.
- FISCHER H. et BARTHOLOMAÜS. — Zur Hämapyrrolfrage. *Ber.*, 44, 3313, 1911.
- FISCHER H. et MEYER-BETZ F. — Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. *Z. ph. Ch.*, 82, 391, 1912.
- FISCHER H. et RÖSE. — Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe (IV M). *Z. ph. Ch.*, 82, 391, 1912.
- FISCHER H., BARTHOLOMAÜS E. et RÖSE H. — Zur Kenntnis der Polphyrin-Bildung (II M). Ueber Porphyrinogen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff und dessen Derivaten. *Z. ph. Ch.*, 84, 262, 1913.
- FISCHER H. et RÖSE H. — Einwirkung von Alkoholaten auf Hämin und seine Derivate (I M). Ueber Aufspaltung des Hämins durch Kaliumalkoholat und eine neue Bildungsweise des Mesoporphyrins. *Z. ph. Ch.*, 87, 38, 1913.
- FISCHER H. et EISMAYER. — Zur Kenntnis des Blutfarbstoff. *Ber.*, 47, 1820, 1914.
- FISCHER H. et HAHN A. — Zur Kenntnis der Gallenfarbstoff (VI M). Ueber Mesobilirubin und Mesobilirubinogen. *Z. ph. Ch.*, 95, 78, 1915.
- FISCHER H. — Ueber Blut und Gallenfarbstoff. *Ergebnisse des Physiologie*, 15, 185, 1916.
- FISCHER H. et REINDEL. — Ueber Hämatoïdin. *Z. ph. Ch.*, 127, 300, 1923.

- FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der Porphyrine (XII M). Aetioporphyrin aus Uroporphyrin. *Z. ph. Ch.*, 140, 223, 1924.
- FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. Ueber Blutfarbstoff in der Hefe-Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. *Z. ph. Ch.*, 138, 288, 1924.
- FISCHER H. und RÖGEL F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. IX. Ueber Ooporphyrin aus Kiebitzeierschalen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1924, Bd 138, H 3/6, S. 262-275.
- FISCHER H. und HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. VIII Mitt. Ueber das Vorkommen von Uroporphyrin (als Kupfersalz, Turacin) in den Turakusvögel und den Nachweis von Koproporphyrin in der Hefe. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 138, H. 1/2, S. 49-57.
- FISCHER H. und HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. X. Ueber Blutfarbstoff in der Hefe, Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 138, H. 3/6, S. 288-306.
- FISCHER H. und KÖGEL F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. IX. Ueber Ooporphyrin aus Kiebitzeierschalen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 138, H. 3/6, S. 262-275.
- FISCHER H., KAMMERER M. und KÜHNER A. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XI Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 139, H 3/4, S. 107-117.
- FISCHER H. und HILGER J. — Zur Kenntnis der Porphyrine. XII Mitt. Aetioporphyrin aus Uroporphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 140, H 5/6, S. 223-243.
- FISCHER H. — Ueber Blutfarbstoff und einige Porphyrine. *Zeit. f. angewandte Chemie*, 38, 981, 1925.
- FISCHER H. und HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVII Mitt. Neue Überführung von

Uro und Koproporphyrin und über einige Derivate dieser Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 149, H. 1/2, S. 65-70.

FISCHER H. und LINDNER F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIV Mitt. Ueber Ooporphyrin und seine Ueberführung in den Ester des Hämins. *Hoppe-Seylers, Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 142, S. 141-154.

FISCHER H. und MÜLLER R. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIII Mitt. Ueberführung von Hämostorphyrin in Mesoporphyrin und dessen Abbau zum Aetioporphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 142, H. 1/4, S. 120-140.

FISCHER H. — Ueber Blutfarbstoff und einige Porphyrine. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, 1925, Jg 38, Nr 44, S. 981-988.

FISCHER H., HILMER H., LINDER F. und PÜTZER B. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVII Mitt. Chemische Befunde bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry). *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 150, H 1/4, S. 44-101.

FISCHER H. und LINDNER F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVI Mitt. Ueber Kämmerers Porphyrins. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 145, H 3/4, S. 202-220.

FRIEDLI H. — Absorption des rayons ultra-violets par les dérivés de l'hémoglobine. Contribution à l'étude de la constitution chimique des matières colorantes du sang. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, 1924, t. 6, Nr 10, p. 908 bis 934.

GANS Oscar. — Histologie du Hautkrankheiten. *T. I.*, 1925.

GASSUL R. — Die Wirkung der U.V.L. auf die inneren Organe mit Eosin sensibilister Mause. *Strahlentherapie*, 1919.

GASSUL R. — Die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf die inneren Organe mit Eosin sensibilisierten Mause (*Strahlentherapie*, B. X, Heft 2, 30 avril 1923).

- GASSUL R. — Die Tierexperimentellen anatomischbiologische Grundlagen der verstaerkten therapeutischen strahlen Wirkunge. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 7, 1925.
- GEORGE H. et BAYLE Ed. — Définition spectrophotométrique des couleurs de fluorescence. *C. R. Acad. des Sc.*, séance du 2 juin 1924.
- GENNES (DE) L. — Le traitement du rachitisme par la lumière. *Thèse de Paris*, 1924, A. Legrand, édit.
- GENNES (DE) L. — Les conceptions modernes du rachitisme. *Rev. de Méd.*, n° 4, 1925, p. 241.
- GENNES (DE) L. — Le traitement du rachitisme par les aliments irradiés. Mouv. Thérapeutique, *Presse Méd.*, n° 72, 9 sept. 1926, p. 1210.
- GIRARD P. et PEYRE E. — Conséquences physiologiques de la modification de l'état colloïdal du plasma par certains colorants fluorescents. Sensibilisation anaphylactique empêchée. *Soc. de Biol.*, 19 juin 1926.
- GIRARD P. et PEYRE E. — Conséquences physiologiques de la modification de l'état colloïdal du plasma par certains colorants fluorescents: protection vis-à-vis du choc direct (non anaphylactique) et vis-à-vis du choc anaphylactique. *Soc. de Biol.*, 12 juillet 1926.
- GIRARD P. et PEYRE E. — La protection contre le choc direct et le choc anaphylactique. *Acad. des Sciences*, 28 juin 1926.
- GIRARD P. et PEYRE E. — Modifications de l'état colloïdal du plasma par certains colorants fluorescents. *Soc. de Biologie*, 12 juillet 1926.
- GUILLAUME A. C. — Effets de quelques radiations et de certains courants électriques sur la circulation tégumentaire. *Bull. Méd.*, n° 41, octobre 1925.
- GUILLAUME A. C. — Les toxémies et la peau. La peau envisagée comme organe protecteur dans les toxémies et les toxi-infections. *Bull. Méd.*, n° 7, fév. 1926.
- GUILLAUME A. C. — Le pigment épidermique, la pénétration des rayons U.V. et le mécanisme de protection de l'organisme vis-à-vis de ces radiations. *Bull et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 23, 1926.

- GUILLAUME A. C. — Mécanisme du coup de soleil acridinique. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 juillet 1926, p. 1426.
- GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation des téguments aux diverses radiations lumineuses. Mode physique et biologique d'action des rayons lumineux sur les téguments. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 16, 13 mai 1926, p. 730.
- GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation à la lumière. I Les maladies par sensibilisation des téguments à la lumière. II Mécanisme physique et biologique de la photosensibilisation. III Les théories de la lumière dans leurs rapports avec les tissus humains. I *Bull. Méd.*, n° 20, mai 1926. II *Bull. Méd.*, n° 21, mai 1926. III *Bull. Méd.*, n° 22, mai 1926.
- GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation aux rayons lumineux. Les maladies par sensibilisation des téguments à la lumière. *Bull. Méd.*, n° 20, 21, 22 des 5, 9, 12 mai 1926.
- GUILLAUME A. C. — Rôle de la chaleur dans l'atténuation des effets chimiques produits par les rayons U.V. et mécanisme de cette atténuation. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 27, 29 juin 1926, p. 1358.
- GUILLAUME A. C. — Mémoire sur les phénomènes de photosensibilisation. *Rev. d'Actinologie*, n° de fév. 1927.
- GUILLAUME A. C. — Les radiations lumineuses en physiologie et thérapeutique. De l'infra-rouge à l'ultra-violet, 1 vol. de 516 pages, Masson, Paris, 1927.
- GYORGY et GOTTLIEB. — Verstärkung der Bestrahlungstherapie der Rachitis durch orale eosin Verabreichung. *Klin. Wochenschr.* 1923, 9 juillet, n° 28 p. 1302, Bd 2.
- HAMMER Fr. — Ueber den Einfluss der Lichtes auf die Haut. *Stuttgart*, 1891.
- HAMSIK. — Porphyrine aus Oxyhäminanhydrid. Spisy lékařské fakulty Masarykovy university v. Brně Bd 4, Nr 8. S. 261-271. u franz. Zusammenfassung S. 272-1926 (Tschechisch),

- HAMSIK A. — Ueber Porphyrine aus Oxyhäminanhydrid. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 156, H. 1/3, S. 159-160.
- HARVEY, NEWTON E. — Fluorescence and inhibition of luminescence of Ctenophores in ultraviolet light. *Americ. journ. of physiol.*, 1925, Bd 72, Nr 1, S. 218.
- HARVEY, NEWTON. — Studies of bioluminescence. XVII. Fluorescence and inhibition of luminescence in ctenophores by ultra-violet light. *Journ. of gen. physiol.*, 1925, Bd 7, Nr 3, S. 331-339.
- HAUSMANN W. — Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. *Wien, Klin. Wochenschrift*, 1908, XXI, 1527.
- HAUSMANN W. — Ueber die Giftige Wirkung des Haematoporphyrins auf Warmblüter bei Belichtung. *Wien, Klin. Wochenschrift*, 1909, XXII, 1820.
- HAUSMANN W. — Grundzuge der Lichtbiologie und Lichtpathologie, *Sonderband der Strahlentherapie*, Berlin, 1923.
- HAUSMANN W. et KRUMPEL O. — Ueber die Absorption des Porphyrine im Ultraviolett. *Biochem. Zeitschr.*, 1927, Bd 186, H. 1/4. S. 203 bis 212.
- HENRI Victor. — Etudes de photochimie. Paris, Gauthier Villars, 1909.
- HENRY A. — Accidents consécutifs à l'ingestion de Millepertuis observés chez des chevaux. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.*, 4 déc. 1913.
- HERMANN R. — Sur un cas d'exanthème dû au luminal. *Klin. Wochenschrift*, Berlin, 1923.
- HERMAN MULLER. — Les rayons ultra-violetts et le rachitisme. *Rev. d'Hyg.*, n° 9, sept. 1925, p. 827.
- HESS. — On the induction of antirachitic property irradiation by exposure to light. *Science*, 5 sept. 1924.
- HILL R. — Haemoglobin in relation to other metallo-haematoporphyrins. *Biochem. journ.*, 1925, Bd 19, Nr 3. S. 341-349.
- HOUSSE W. — Veronal dermatitis. *J. Am. Méd. Ass.*, 20 av. 1907, p. 1348-49.

- HÄNS FRIEDLI. — Absorption des rayons ultra-violet par les dérivés de l'hémoglobine. *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, t. VI, n° 10, déc. 1924, p. 908.
- JAUSION et MARCERON. — Le « coup de lumière » acridinique. Son traitement préventif par la résorcine. *Bul. Soc. de Derm. et de Syph.*, n° 7, juillet 1925.
- JAUSION et VAUCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la gonococcie. Les procédés de mordantage en thérapeutique. *Presse Méd.*, n° 51, 26 juin 1926.
- JAUSION, VAUCEL et DIOT. — L'acridinothérapie des affections gonococciques, son intérêt, son avenir. *Presse Méd.*, n° 51, 26 juin 1926.
- JAUSION, PASTEUR et AZAM. — Guérison rapide d'une pelade décalvante par la photothérapie après photosensibilisation. *Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, 18 nov. 1926.
- JAVILLIER. — *Bull. Soc. Chimie biologique*, t. 8, n° 6, p. 664, 1926.
- JESIONEK A. — Lichtologie und Lichtpathologie. *Wiesbaden*, 1912.
- JOELING et ARNOLD. — Observations sur l'étiologie de la Pellagre. *Journ. of. American Med. Ass.*, vol. 80, n° 6, 10 février 1923.
- KAGAWA T. et NIMURA, puis KAGAWA. — Hématoporphyrinurie du lapin intoxiqué par le sulfonal. *Soc. de Dermatologie et d'Urologie de Tokio. In Japanisché Journal of Dermatologie*, 1922.
- KAMMEHER. — Ueber das durch Darmbakterien gebildete Porphyrin und die Bedeutung der Porphyrinprobe für die Beurteilung der Darmfäulnis. *Dtsch Arch. f. Klin. Méd.*, 1924, Bd 145, H. 5/6. S. 257-284.
- KAMMERER H. und WEISBECKER H. -- Ueber die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine, besonders des Fäulnisporphyrins, gegenüber Licht und Röntgenstrahlen. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1926, Bd 111, H. 5/6. S. 263-280.
- KÉMERI D. — Ueber einem neuen Porphyrinartigen Bestandteil normaler menschlicher Faeces. *Biochem. Zeitschr.*, 1924, Bd 151, H. 5/6, S. 438-448.

- KERN Ch. — Fluorescenz und Beugungserscheinungen im Dunkelfeld. *Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie*, 1926, Bd 43, H. 3, S. 305-337.
- KOHL. — Carotin and seine physiologische Bedeutung in der Pflanze. *Leipzig*, 1902 (non vu).
- KUGELMASS et QUARRIE. — The photoactivity of substances curative of rickets and the photolysis of the oxy-products by ultra-violet radiation. *Science*, 19 sept. 1924.
- KUHN J. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *Hosp. Tidj. Kobenh.*, 1905.
- KÜSTER W. — Oxydations Produkte des Hämatoporphyrins und Zusammensetzung des nach verschiedenen Methoden dargestellten Hämins. *Ber.*, 30, 105, 1897.
- KÜSTER W. — Ueber den Blut- und Gallenfarbstoff. *Ber.*, 32, 677, 1899.
- KÜSTER W. — Splaltungsprodukte des Hämatins. *Z. ph. Ch.*, 28, 1, 1899 et 29, 185, 1900.
- KÜSTER W. — Konstitution der Hamatinsäuren. *Liebigs Ann.*, 315, 174, 1901.
- KÜSTER W. et HAAS. — Beiträge zur Kenntnis des Hämatins. *Ber.*, 37, 2470, 1904.
- KÜSTER W. — Ueber die Konstitution des Hämins. *Z. Ph. Ch.* 88, 377, 1913.
- KÜSTER W. et BAUER H. — Ueber das Hämatoporphyrin (IV M). *Z. Ph. Ch.*, 94, 172, 1915.
- KÜSTER W. — Ueber den Chemismus der Bildung des Gallenfarbstoffs aus der eisenhaltigen Komponente des Blutfarbstoffs. *Archiv. der Pharmazie*, 253, 457, 1915.
- KÜSTER W. — Beiträge zur Kenntnis der prothetischen Gruppe des Blutfarbstoff. Ueber den Einfluss des Alters auf den Blutfarbstoff. *Z. ph. Ch.*, 109, 116, 1920.
- KÜSTER W. — Ueber das Hämatoporphyrin (V. M) *Z. ph. Ch.*, 109, 125, 1920.
- KÜSTER W. — Ueber die Bindung des Eisens in der prothetischen Gruppe des Blutfarbstoffs und die Konstitution derselben. *Z. ph. Ch.*, 110, 93, 1920.

- KÜSTER W. — Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoff. Ueber des Hämatin. *Z. ph. Ch.*, 121, 121, 1922.
- KÜSTER W. — Ueber das Bilirubin-dimethyl-ester (nach Versuchen der Haas (H) und Maurer (H)). *Z. ph. Ch.*, 133, 126, 1924.
- KÜSTER W. — Ueber die Porphyrin Bildung aus Hämin. *Z. ph. Ch.*, 141, 282, 1924.
- KÜSTER W. et MAURER H. — Ueber das Hämatoporphyrin. *Z. ph. Ch.*, 133, 126, 1924.
- KÜSTER W. — Ueber das Hämatoporphyrin. *Z. ph. Ch.*, 133, 126, 1924.
- KÜSTER W. — Ueber die Porphyrinbildung aus Hämin. VIII Mitl. Ueber Porphyrine. Nach Versuchen von Dr. R. Huittenlocher. *Hoppe-Seylers Zeitsch. f. physiol. chem.*, 1924, Bd 141, H 4/6, S. 282-290.
- KÜSTER W. und ZIMMERMANN. — Ueber den Dichlorohämatoporphyrindimethyläther, einen Di- und einen Trichlormetaporphyrindimethyläther. IX Mitteilung über Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 153, H. 1/3, S. 125-137.
- KÜSTER W., MAURER und PALM. — Ueber derivate des α Methyl α acetylbernsteinsäureesters, zugleich ein Beitrag zur Aufklärung der Konstitution des Hämatoporphyrins. XI Mitteilung über Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 156, H 1/3, S. 1-34.
- KÜSTER W. — Ueber den Hämatoporphyrinmonoethyläther. X. Mitteilung über Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 155, H 1/3, S. 113-121.
- KÜSTER et SCHLAYER. — Ueber den Chemismus der Porphyrinbildung und die Konstitution des Hämins. XIII Mitteilung über Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1927, Bd 168, H. 4/6, S. 294-314.
- KÜSTER W. — Ueber den Chemismus der Porphyrinbildung und die Konstitution des Hämins (Eine Entgegnung zu Bemerkungen von H. Fischer) XII. Mitteilung, über Porphyrine. *Hoppe Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1927, Bd 163, H. 4/6, S. 267-283.

- LAMBLING E. — Précis de Biochimie, 3^e édit., Paris, 1921, p. 464 d.
- LEREDDE et PAUTRIER. — Photothérapie et Photobiologie: Paris, 1903.
- LESPINNE Pr. — Toxidermie provoquée par le yéronal. *Bruxelles Méd.*, t. IV, n° 45, 8 mai 1924.
- LEWIS R. C. — The chemical composition of the blood of pellagrins. *U. S. Public Health. Service Hiegenic Bull.* n° 116, 37, 43, 1920.
- LIGNAC. — Ueber die Beeinflussung der Porphyrinwirkung in tierischen Organismus durch Calciumsalze. *Krankheitsforschung*, 1925, Bd 1. H. 2, S. 177-194.
- LIST P. — Ueber Porphyrinbildung aus, « Kohlendioxydblut » (Vorl. Mitt.). *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1924, Bd 138, H. 3/6, S. 164-170.
- LOEB J. — Heliotropismus der Tiere. Wurzburg, 1890.
- LUBIMENKO. — Sur l'adaptation chromatique chez les algues marines. *C. R. Ac. Sc.*, p. 73, 1925.
- LUTZ. — The determination of small amounts of zinc in materials of organic nature. A microchemical method based on the fluorescence of zinc salts with urobilin. *Journ. of industr. hyg.*, 1925, Bd 7, Nr 6, S. 273-292.
- MARCERON L. — Contribution à l'étude de la photosensibilisation par les substances fluorescentes. *Thèse de Paris*, 1925. Jouve édit.
- MARCHLEWSKI L. — Chlorophylle et pigment du sang. *Bull. Soc. de Chimie Biol.*, t. IV, n° 8, sept.-oct. 1922, p. 476.
- MARCHLEWSKI L. — Transformation de la chlorophylle dans l'organisme animal. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, t. VI, n° 5, mai 1924, p. 464.
- MARXER A. — Précis de Chimiothérapie des maladies infectieuses. Les Edit. universitaires, Strasbourg, 1926.
- MELKERSSON Ernst. — Un cas de porphyrie aiguë spontanée avec symptômes nerveux. *Acta Medica Scandinava*, t. LXIII, fasc. 1-2, 1925, p. 153.
- MEUNIER L. et BONNET A. — Sur la fluorescence de la fisetine à la lumière de Wood. Application. *C. R. hebdomadaire*.

- des séances de l'Ac. des Sc.*, 1925, t. 180, Nr 26, p. 2038-2040.
- MILIAN G. — Eruptions morbilliformes du luminal, nature infectieuse biotrope de ces éruptions. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 26, 23 juillet 1925, p. 1090.
- MILIAN G. — Les éruptions médicamenteuses. Comm. faite au III^e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Bruxelles, 25-28 juillet 1926, in *Bruxelles Méd.* n° 52, 24 oct. 1926, p. 1569.
- MIRAMOND DE LAROQUETTE. — Sur l'érythème solaire et la pigmentation. Rapport au Congrès de l'Association Française pour l'avancement des sciences, Nîmes, 1912. *Progrès Médical*, sept. 1912.
- NENCKI M. et ZALESKI J. — Untersuchungen über den Blutfarbstoff. 1° Ueber die Acter des Hämins; 2° Zur Kenntnis des Hämatoporphyrins. *Z. ph. Ch.*, 30, 384 1900.
- NENCKI et ZALESKI J. — Ueber die Reduktionsprodukte des Hämins. *Ber.*, 34, 997, 1901.
- NEUBERG G. — Beziehungen der Lebens zum Licht. Berlin, 1913.
- NICLOUX M. et ROCHE J. — Sur la teneur en oxygène de la méthémoglobine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 8, 71, 1926.
- NICOLAS et LEBŒUF. — Un cas d'acanthosis nigricans. *Lyon Méd.*, 10 mars 1923, p. 209.
- NIEMANN G. — Der Absorptionskoeffizient des Mesobilirubinogens und des Koproporphyrins sowie über einige spektralerscheinungen der Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 146, H. 4/6, S. 181-195.
- NISHIURA. — Ueber die Ausscheidung von Porphyrinen durch den Urin nach Einnahme von extrahiertem und nichtextrahiertem Chlorophyll. *Schweiz. méd. Wochenschr.*, 1925, Jg 55, Nr 20, S. 431-433.
- NOGIER. — L'étrange lumière de Vood, son historique, ses effets, ses application. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 3 février 1925.

- OHMKE. — Centralblatt für Physiologie. T. 22, 1902.
- OPPENHEIMER. — Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, t. I, le chapitre: Farbstoffe mit Pyrrolkernen, de H. Fischer, 1923.
- ORMSEY H. B. — Case of veronal Dermatitis. *Claveland Medical Journal*, janvier 1908, in A Tardieu et A. Blondel.
- PAPENDIECK. — Erwiderung auf die Bemerkungen von H. Fischer zu meiner Abhandlung. Zur Frage des Vorkommens von Porphyrin im Blutserum. *Hoppe-Seyler Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 140, H. 1/2, S. 111-112.
- PAPENDIECK A. — Ueber des Porphyrin der menschlichen Faeces. III Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 140, H. 1/2, S. 16-24.
- PAPENDIECK A. — Ueber Porphyrine aus Blutfarbstoff. III. Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 150, H. 5/6, S. 261-266.
- PAPENDIECK A., und BONATH K. — Ueber Porphyrine aus Blutfarbstoff. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Ch.*, 1925, Bd 144, H. 1/2, S. 60-67.
- PAPENDIECK. — Ueber Porphyrine aus Blutfarbstoff. IV. Mitt. Beiträge zur Konstitution der Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 152, H. 4/6, S. 215 bis 229.
- PARISOT J. — Transformation du pigment sanguin en pigment biliaire sous l'influence de l'adrénaline. *C. R.*, 153, 1518, 1911.
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT, BLAMOUTIER. — Accidents cutané-muqueux provoqués chez la même malade par le véronal et un autre produit de la série barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 novemb. 1925, n° 33, p. 1382.
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT, BLAMOUTIER P., BESANÇON J. et SAIDMAN. — Urticaire solaire. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 23, 1^{er} juillet 1926, p. 1117.
- PIETTRE M. et VILA. — L'hématine cristallisée. *C. R.*, 141, 1041, 1905.

- PIETTRE M. — I. Sur le pigment vert de la bile; II. Recherches sur la bile. I. *C. R.*, 147, 1492, 1908; II. *Thèse doct. sc.*, Paris 1910.
- PILLING K. — Rachitis Behandlung durch. Quartzlampe mit Sensibilisierung durch Eosin. *Deutsche med. Wochens.*, n° 47, 21 nov. 1924.
- PILOTY O. et MIRZEACHER. — Ueber eine neue Aufspaltung des Hämatoporphyrins. *Ber.*, 42, 3258, 1909.
- PILOTY O. et EPPINGER. — Ueber die Konstitution des Hämatoporphyrins und der Hämopyrrolkarbonsäure. *Ber.*, 42, 4693, 1909.
- PINCUSSEN L. — Biologische Licht Wirkungen, ihre physikalischen und chemischen Grundlagen. Munich, 1920.
- POLICARD. — Sur les phénomènes de fluorescence déterminés dans les tissus par la lumière de Wood, application à l'histologie de l'ovaire humain. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 15 déc. 1924, t. XCI.
- POLICARD et LEULIER. — Caractérisation de l'hématoporphyrine et de l'urobiline urinaire par la lumière de Wood. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 15 déc. 1924, t. XCI.
- POLICARD. — Etude sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 15 déc. 1924, t. XCI.
- POLICARD A. — Sur les phénomènes de fluorescence déterminés dans les tissus par la lumière de Wood. *C. R. hebd. des séances de l'Acad. des Sc.*, 1924, t. 179, Nr 22, p. 1287-1289.
- POLONOVSKI M. — La synthèse organique dans le monde végétal. Conférence faite devant la Société de Chimie biol., 17 févr. 1925. *Bull. S. de Ch. Biol.*, t. VII, n° 5, mai 1925, p. 526.
- PORTES F. et BENOIT C. — La fluorescence, utilisation de cette propriété en chimie biologique médicale. *Bull. Soc. Sc. méd.*, Montpellier, 1923.
- POUGNET. — Actions physiques chimiques et biologiques des rayons ultra-violet. *Thèse pharmacie*. Paris 1922.

- RAAB O. — Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien. 1900, 8°, O. Mün, méd. 2215. *Zeitschrift. f. Biologie*, Bd 39 und 44.
- RAVAUT P., BASCH et LAMBLING. — Action de la photothérapie et de la chimiothérapie dans la syphilis. *Ann. de Derm. et Syph.*, VI^e série, t. VI, 1925, p. 518.
- REBELLO S. — L'action biologique des substances fluorescentes. L'action photodynamique de l'éosine sur les plantes. *Soc. de Biol.*, 1920, p. 884.
- RIVET L., JANY Ch. et HERBAIN M. — Intoxication mortelle par le véronal. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 fév. 1925.
- ROUILLARD J. — La porphyrinurie. Mouvement médical, *Presse Méd.*, n° 67, 21 août 1926, p. 1061.
- SCARPA G. — La sensibilizzazione en attinoterapia. Milan.
- SCHUMM. — Ueber Porphyrin Bildung aus Blutfarbstoff. *Z. ph. Ch.* 139, 219, 1924.
- SCHUMM O. — Ueber Porphyrinbildung aus Blutfarbstoff. II. Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1924, Bd 139, H. 5/6, S. 219-271.
- SCHUMM O. — Richtigstellung zu verschiedenen Mitteilungen II. Fischers über Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 142, H. 1/4, S. 209 bis 214.
- SCHUMM O. — Ueber ein aus Hämatin bei der Darmfäulnis entstehendes Umwandlungsprodukt (Kopratin) und das Zugehörige Porphyrin; Kopratin und Pyridinblutprobe VI. Mitteilung über Umwandlungsprodukte der Farbstoffe aus Fleisch und Blut. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 149, H. 3/6, S. 111-149.
- SCHUMM O. — Ueber Umwandlungsprodukte der Farbstoffe aus Fleisch und Blut. Bildung von Porphyrinen aus Fleisch. 4 Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1925, Bd 147, S. 184-220.
- SCHUMM O. — Ueber Cytochrom, das bei seiner Spaltung entstehende Porphyratin und das zugehörige Porphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 152, H. 4/6, S. 147 bis 159.

- SCHUMM O. — Spektrochemische Untersuchungen an Porphyrinen und Hämatinin. I Ueber den Nachweis von Koproporphyrin und die Bedeutung spektrochemischer Methoden für die Porphyrin- und Porphyratinforschung. II Ueber das im Blutserum Kranker auftretende Hämatin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 152, H. 1/3, S. 1-17.
- SCHUMM O. — Ueber das Porphyratin aus Hefe und Pflanzensamen (Fortsetzung der Untersuchung). *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 154, H. 4/6, S. 171-197.
- SCHUMM O. — Weitere Beiträge zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine und der Porphyratine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1926, Bd 153, H. 4/6, S. 225-249.
- SCHUMM O. — Nachtrag zur Abhandlung « Weitere Beiträge zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine und Porphyratine. VIII Die spektrochemische Reaktion der Eisenporphyratine mit Kalilauge, Cyannatrium und Hydrazinhydrat. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1926, Bd 156, H. 4/6, S. 268-269.
- SCHUMM. — Die Auffindung und Identifizierung der natürlichen Porphyrine auf spektrochemischen Wege. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1927, Bd 164, H. 1/3, S. 143 bis 158.
- SCHUMM O. — Zur Kenntnis des Hämatins, des pflanzlichen Eisenporphyratins und ihrer Porphyrine *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1927, Bd 166, H. 1/3, S. 1-20.
- SCHUMM. — Nachweis und Bestimmung der natürlichen Porphyrine in serösen Flüssigkeiten, Organen und Knochen-Workommen, Eigenschaften und Bestimmung des natürlichen Hämatins und anderer natürlichen Eisenporphyratine. Berlin u. Wien: Urban et Schwarzenberg, 1927, S. 1409-1490, 5 Taf. u 12 Abb. R. M. 4.20.
- SHIBUYA. — Ueber die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine. *Strahlentherapie*, 1924, Bd 17, H. 2, S. 412-419.

- SPOLVERINI. — La fluorescenza e la conservazioni degli alimenti irradiati. Ricerche sperimentali sugli alimenti della prima infanzia. (Istit. di clin. pediat. univ. Pavia) *Riv. ital. di actinob.*, 1927 Jg 2, Nr 1, S. 1-32.
- TAPPEINER (VON) H. — Ueber die Wirkung fluorescierenden Substanzen auf Fermente und Toxine. *Ber. d. D. chem. Gesellschaft*, Bd XXXVI, 1903, 3035.
- TAPPEINER (VON) H. et JODLBAUER. — Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Gesammelte Untersuchungen über die photodynamische Erscheinung. *F. C. W. Vogel*, Leipzig, 1907.
- TARDIEU A. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (barbiturisme). *Thèse de Paris*, 1924.
- TARDIEU A. et BLONDEL A. — Les exanthèmes au cours de l'intoxication par le véronal ou les autres dérivés de la malonylurée. *Revue de Méd.*, n° 4, 1925, p. 255.
- THIBIERGE G. et RABUT R. — Sur une éruption papuleuse et prurigineuse se développant au printemps sur les mains des jeunes sujets. *Paris Méd.*, n° 43, 22 oct. 1921, p. 309.
- THIBIERGE G. — Les enseignements dermatologiques de la guerre 1914-1918. *Ann. de Derm. et de Syph.*, t. VI, n°s 8, 9, 11, 12, août, sept., nov., déc. 1925, p. 706. Bibliographie.
- TURCHINI J. et MILLOT J. — Sur la fluorescence en lumière ultra-para-violette filtrée (lumière de Wood) des glandes séricigènes et de certains éléments figurés du sang des araignées. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1926, t. 94, Nr 3, p. 171-173.
- VERNE J. — Les Pigments dans l'organisme animal, Paris, 1926.
- VILLARET M., BESANÇON J. et FAUVERT R. — Actinothérapie indirecte de la Tuberculose. *Presse Méd.*, n° 48, 16 juin 1926, p. 753. Bibliographie.
- VILLE J. — Action réductrice sur les pigments biliaires de l'hydrogène dégagé par un palladium hydrogéné en présence de l'hypophosphite de sodium, formation d'urobilinogène. *Bull. Soc. Chim.* (4) 9, 480, 1911.

- VINCENT H. et RIEUX J. — La fièvre bilieuse hémoglobi-
nurique. *Nouveau traité de Méd.* H. Roger, Vidal et
Teissier, fasc. V., p. 177, 1922, Masson édit.
- WARTENSTEIN H. — Recherches expérimentales sur l'Hy-
droa vacciniforme. *Archiv. für Derm. und Syph.*
1922, t. CXL, p. 300.
- WEISS H. — Zur Kenntnis der Porphyrinkrankheiten.
Disch. Arch. f. Klin. Med., 1925, Bd 149, H. 3/6, S.
255-278.
- WESTER D. H. — Anleitung zur Darstellung phytochemis-
cher Übungspräparate für Pharmazeuten, Chemiker-
technologen u. a.
- WILLSTAETTER R. et ASAHINA. — Untersuchungen über Chlo-
rophyll. *Liebigs Ann.*, 385, 188, 1911.
- WILLSTATTER R. et MAX FISCHER. — Die Stammsubstanzen
der Phylline und Porphyrine. *Liebigs Ann.*, 400, 181,
1913.
- WILLSTAETTER R. et MAC FISCHER. — Untersuchung über
Blutfarbstoff (I M) über den Abbau des Hämins zu
den Porphyrinen. *Z. ph. Ch.*, 87, 423, 1913.
- WILLSTAETTER R. und STOOL A. — Untersuchen über
die Assimilation der Kohlensäure. Berlin. Verlag von
Julius Springer, 1918.
- ZALESKI J. — Ueber die Aether des Hämins und zur Ken-
ntnis des Hämatoporphyrins. *Z. ph. Ch.*, 30, 384, 1900.
- ZALESKI J. — Untersuchungen über das Mesoporphyrin.
Z. ph. Ch., 37, 54, 1902.
- ZENGERLY. — Deux cas d'exanthème véronalique. *Strass-
burger Méd. Zeitung*, 1907, p. 45.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
Chapitre I. — ETUDE GÉNÉRALE DES PORPHYRINES	
ANIMALES	19
Les Porphyrines naturelles	28
Le Cytochrome	34
Chapitre II. — L'HEMATOPORPHYRINE.....	
Fluorescence de l'Hématoporphyrine.....	44
Spectres d'absorption	46
Actions photodynamiques	47
Chapitre III. — MÉTHODES PHYSICO-CHIMIQUES DE RECHERCHE, D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DES PORPHYRINES ANIMALES	
	51
Chapitre IV. — RECHERCHES SUR LA BIOLOGIE DES PORPHYRINES ANIMALES	
	61
Chapitre V. — LA PORPHYRIE SULFONALIQUE	
	85
I. <i>Action du sulfonal sur quelques Vertébrés péci-</i> <i>lothermes</i>	
	91
Expériences sur les poissons	91
Expériences sur la grenouille	92
Expériences sur les lézards.....	94
Expériences sur le Varan	98
Expériences sur la tortue.....	100

II. <i>Action du Sulfonal sur quelques Vertébrés homéothermes</i>	105
Expériences sur les souris blanches	105
Expériences sur le lapin.....	112
Expériences sur le chien.....	119
CONCLUSIONS	122
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	127

VU : *Le Président de Thèse.*

F. PORTES.

VU : *Le Doyen,*

P. ARDIN-DELTEIL.

Vu et permis d'imprimer,

Alger, le 16 juin 1928.

Le Recteur,

TAILLIART.

